BEEINFLUSSUNG NEUROCHEMISCHER UND VEGETATIVER REAKTIONSMUSTER DURCH PINDOLOL UND/ODER CLOXAZOLAM IN PSYCHOLOGISCH UND PHYSIKALISCH DEFINIERTEN BELASTUNGSSITUATIONEN

Sigrid Stahl

Diss.
München
1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554620_0029

Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. Hippius

BEEINFLUSSUNG NEUROCHEMISCHER UND VEGETATIVER REAKTIONSMUSTER DURCH PINDOLOL UND/ODER CLOXAZOLAM IN PSYCHOLOGISCH UND PHYSIKALISCH DEFINIERTEN BELASTUNGSSITUATIONEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sigrid Stahl
aus
Straubing

München 1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. M. Ackenheil
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. Hippius
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.04.1985

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	7
1.1.	Pharmakologische Beeinflussung der Reaktion des	8
	Menschen auf Belastungssituationen	8
1.1.1.	Betarezeptorenblocker	8
1.1.1.1.	Kurzer Abriß über die Entwicklung der Betarezep-	8
	torenblocker	
1.1.1.2.	Einsatz der ß-Blocker in der Psychiatrie	9
1.1.1.3.	ß-Blocker, geeignet zur Prävention von Alltags-	10
	streßreaktionen?	
1.1.1.4.	Der ß-Blocker Pindolol	11
1.1.2.	Benzodiazepine	11
1.1.2.1.	Benzodiazepine und ihre Wirkungsweise	11
1.1.2.2.	Benzodiazepine im Einsatz als Tranquilizer	12
1.1.2.3.	Cloxazolam	13
1.1.3.	Die Kombination von Cloxazolam und Pindolol-	14
	ein sich ergänzender Effekt?	
1.2.	Überlegungen zum Versuchsaufbau	15
1.2.1.	Zählen	16
1.2.2.	Lärm	16
1.2.3.	Kopfrechnen	16
1.2.4.	Ergometer	17
1.2.5.	Ruhepausen	17
1.3.	Biochemische Variablen	17
1.3.1.	Katecholamine	17
1.3.1.1.	Noradrenalin	18
1.3.1.2.	Adrenalin	18
1.3.1.3.	Meßmethodik	18
1.3.1.4.	Beeinflussung der Katecholamin-Serumspiegel durch	19
	Medikamente	
1.3.2.	Cortisol	19
1.4.	Subjektive Beurteilung einer Medikamentenwirkung	20
1.5.	Geschlechtsspezifische Medikamentenwirkung	20
1.6	Wechselwirkung biochemischer Variablen mit physiologi	20

schen Streßindikatoren unter Medikamenteneinfluß
1.7. Fragestellung der Untersuchung 21

2. Methode 23
2.1 Auswahl der Probanden 23
2.2. Versuchsbedingungen 26
2.2.1. Pharmakologische Bedingungen 26
2.2.1.1. Pindolol 26
2.2.1.2. Cloxazolam 27
2.2.1.3. Pindolol/Cloxazolam-Kombination 28
2.2.1.4. Placebo 28
2.2.2. Belastungssituationen 28
2.2.2.1. Zählen 28
2.2.2.2. Lärm 28
2.2.2.3. Rechnen 29
2.2.2.4. Ergometer 29
2.2.2.5. Ruhepausen 29
2.3. Abhängige Variablen 29
2.3.1. Noradrenalin/Adrenalin 30
2.3.2. Cortisol 30
2.3.3. Beurteilungsbögen 30
2.3.4. Physiologische Datenerhebungen 31
2.4. Versuchsablauf 31
2.4.1. Versuchsvorbereitungen 32
2.4.2. Tabletteneinnahme 32
2.4.3. Beurteilungsbögen 34
2.4.4. Versuchsraum 34
2.4.5. Blutprobengewinnung 35
2.4.6. Blutprobenaufbereitung 37

3. Auswertung und Ergebnisse 39
3.1. Vorarbeiten 39
3.1.1. Rohdatenspeicherung 39
3.1.2. Missing Data 39
3.1.3. MMPI-Profile 41
3.1.4. Varianzanalyse 41

3.1.5. Mittelwerte und Prüfung der Streuung der Variablen 43
3.2. Analyse der psychischen Reaktionen 43
3.2.1. Fragebögen zur subjektiven Streßempfindung 43
3.2.2. Eigenschaftswörterliste und subjektive Bewertung der Medikamentenwirkung 46
3.3. Geschlechtsspezifität 50
3.3.1. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Placebogruppe und der Gesamtstichprobe während der einzelnen Versuchssituationen 50
3.3.2. Signifikanztestung innerhalb der Medikamentengruppen 51
3.3.3. Vergleich mit den physiologischen Variablen 53
3.4. Stressorinduzierte Katecholamin- und Cortisolausschüttung ohne Berücksichtigung der Medikamenteneffekte 53
3.4.1. Überlegungen zur Auswahl des Ruhebezugswertes 53
3.4.1.1. Placebogruppe 53
3.4.2. Signifikanztestung der stressorspezifischen Reaktionen 54
3.4.2.1. Noradrenalin 54
3.4.2.2. Adrenalin 57
3.4.2.3. Cortisol 57
3.4.3. Noradrenalin/Adrenalin-Quotient in Abhängigkeit der Belastung 58
3.5. Vergleich der einzelnen Medikamentengruppen 59
3.5.1. Ruheausgangswert 59
3.5.2. Niveau der Anfangs- und Endruhewerte 59
3.5.3. Signifikanztestung von gruppenspezifischen Situationsunterschieden 63
3.6. Analyse der spezifischen Medikamentenwirkungen 64
3.6.1. Blockade der ß-Rezeptoren 64
3.6.1.1. Wirkung auf Noradrenalin 64
3.6.1.2. Wirkung auf Adrenalin 65
3.6.1.3. Vergleich mit der Wirkung auf die physiologischen Variablen 65
3.6.2. Anxiolytische Wirkung von Cloxazolam 66
3.6.2.1. Wirkung auf Noradrenalin 66

3.6.2.2. Wirkung auf Adrenalin 66
3.6.2.3. Wirkung auf Cortisol 67
3.6.2.4. Vergleich mit der Wirkung auf die physiologischen Variablen 67
3.6.3. Effekte einer Kombination von Cloxazolam und Pindolol 67
3.6.3.1. Wirkung auf Noradrenalin 68
3.6.3.2. Wirkung auf Adrenalin 68
3.6.3.3. Vergleich mit der Wirkung auf die physiologischen Variablen 69
3.7. Korrelationen 69
3.7.1. Korrelationen zwischen Noradrenalin und Adrenalin 70
3.7.2. Korrelationen zwischen biochemischen und den physiologischen Variablen 70
3.7.2.1. Noradrenalin, Adrenalin/cardiovaskuläre Parameter 70
3.7.2.2. Noradrenalin, Adrenalin/Orientierungsreaktionen 71

4. Diskussion 73
4.1. Medikamentenwirkung auf das aktuelle Befinden 73
4.2. Geschlechtsspezifische Unterschiede in den Medikamentengruppen auf subjektiver und objektiver Basis 73
4.3. Verlauf der Ruhewerte 74
4.4. Neurochemische Reaktionsmuster in den Belastungssituationen 75
4.5. Vergleich der Ruheausgangswerte in den Medikamentengruppen 77
4.6.1. Beeinflussung der biochemischen Streßreaktionsmuster durch Pindolol 77
4.6.1.1. Noradrenalin 77
4.6.1.2. Adrenalin 79
4.6.1.3. Kann man mittels der angewandten Stimuli das Indikationsfeld von Pindolol genauer abgrenzen? 79
4.6.2. Ausgangsruhewerte in der Pindololgruppe 80
4.6.3. Bedeutung einer in ihrer Wirksamkeit überprüfbaren individuellen Pindololdosierung für weitere Studien 81

4.7. Beeinflussung der biochemischen Streßreaktionsmuster durch Cloxazolam 81
4.7.1. Katecholamine 81
4.7.2. Cortisol 82
4.8. Effekt einer Kombination von Pindolol und Cloxazolam 83
4.9. Korrelation der biochemischen und physiologischen Variablen in den Probandengruppen 84

5. Zusammenfassung 86

6. Literaturverzeichnis 89

7. Anhang 100

1. EINLEITUNG

1.1. Pharmakologische Beeinflussung der Reaktion des Menschen auf Belastungssituationen

Belastungssituationen hinsichtlich daraus resultierender psychophysiologischer Vorgänge sind seit langem von Interesse für die Streßforscher.
SELYE führte den Begriff Streß als "unspezifische Antwort des Körpers auf jegliche Beanspruchung" in die Medizin ein (61). Detailliertere Kenntnisse über die körperlichen, biochemisch-physiologischen und psychischen Streßreaktionen gehen inzwischen aus zahlreichen Untersuchungen hervor. Den Katecholaminen, wesentlichen biochemischen Streßindikatoren, kommen nach Untersuchungen von AX, FUNKENSTEIN, MARTIN, MASON unter Belastung unterschiedliche Rollen zu: erhöhte Adrenalinspiegel wurden bei "Angst"-auslösenden Stimuli gemessen, wohingegen Noradrenalin mehr als Indikator für "Ärger" (Aktivität, Aggressivität, emotionale Entfaltung) gilt. (4, 27, 48, 49).
Bei Messungen von physiologischen Parametern (Herzfrequenz, Blutdruck, Hautleitwert, Fingerpulsamplitude) zeigten sich verschiedene Reaktionsmuster in Abhängigkeit von der Art der auslösenden Stimuli (18,39). Untersuchungen in jüngster Zeit (19) unterscheiden zwischen kognitiven Aufgaben, die mehr das cardiovaskuläre System aktivieren, und passiv zu ertragenden Reizen, die sich mehr im Anstieg von Fingerpulsamplitude und Hautleitwert niederschlagen und folgern daraus zwei unterschiedliche vegetative Reaktionssysteme.
BREGGIN beschreibt erstmals als psychische Reaktion, die besonders nach "Angst-Stimuli" eintritt, einen sich selbst erhaltenden und steigernden erhöhten Sympathikustonus, indem die durch Adrenalin ausgelösten sympathomimetischen Symptome wiederum die Angst verstärken.

(8, 34).
Aus den genannten Reaktionsbeispielen ergeben sich bereits Ansätze für eine gezielte pharmakologische Therapie von Streßkrankheiten. So kommt der Gruppe der Betarezeptorenblocker besondere Bedeutung zu, da sie die Katecholamine kompetitiv von ihren Effektoren, den für den Anstieg der sympathomimetischen Symptome vornehmlich verantwortlichen ß-Rezeptoren, verdrängen und somit die Kette der Sympathikus induzierten Streßreaktion unterbrechen können. (53).
Der Versuch, Streß über hauptsächlich zentral wirkende Pharmaka zu beeinflussen, führte in seiner Entwicklung von unspezifisch wirkenden Sedativa wie Barbituraten, Bromiden und Alkoholen zu den spezifischen "minor"-Tranquilizern. (56).
Erkenntnisse, insbesondere über die Wirkungsweise der Benzodiazepine und eine eventuell gezielt zu erreichende anxiolytische Wirkung derselben scheinen eine immer differenziertere Therapie zu ermöglichen. (40, 56).

1.1.1. Betarezeptorenblocker

1.1.1.1. Kurzer Abriß über die Entwicklung der Betarezeptorenblocker

AHLQUIST formulierte erstmals 1948 in einer Publikation das α- und ß-Konzept der adrenergen Übertragung. (1). 10 Jahre später beschrieben MORAN und PERKINS als erste eine ß-blockierende Substanz: Dichlorisopropylnoradrenalin. (50). Seit deren Entdeckung wurden während der letzten 20 Jahre in vielen Forschungsarbeiten die Kenntnisse um Angriffsort und biochemische Wirkungsweise der Betarezeptorenblocker präzisiert und etliche Verbindungen, die in Organselektivität und intrinsic adrenerger Wirkung differieren, in den klinischen Gebrauch eingeführt. LYDTIN definiert einen ß-Rezeptoren-Blocker als "eine spezifische, im allgemeinen kom-

petitive (und damit reversible) Blockade der als typische ß-adrenerge Effekte klassifizierten Wirkungen einer adrenergen Stimulation" (44); kompetitiv verdrängt wird vor allem der Neurotransmitter NA, der nach PALM im vgl. zu Rezeptorenblockern eine 100-1000-fach geringere Affinität zu ß-Adrenozeptoren (in der Zellmembran lokalisierte Proteine) besitzt. Bei einer Reaktion des Neurotransmitters mit dem Rezeptor wird eine biochemische Reaktionskette ausgelöst (Adenylat-Zyklase-Aktivierung, Bildung von zyklischem 3', 5'-AMP usw.) und ß-sympathomimetische Wirkungen hervorgerufen: Steigerung der Herzfunktionen, Erschlaffung glattmuskulärer Organe, Steigerung von Lipolyse und Glykogenolyse usw. (54). Die Reduzierung in erster Linie der cardialen Funktionen durch ß-Rezeptorenblocker wurde lange Zeit ausschließlich bei der Therapie innerer Krankheiten wie angina pectoris, tachycarde Rhythmusstörungen, Phäochromocytom, Hypertension usw. genutzt (vgl. 42, 46). Erst in jüngerer Zeit finden die ß-Blocker Anwendung in der Psychiatrie.

1.1.1.2. Einsatz der ß-Blocker in der Psychiatrie

GRANVILLE-GROSSMANN und TURNER gelang es 1966 in einer klassischen Erstdemonstration die effektive Wirkung des ß-Blockers Propanolol bei der Angsttherapie im Vgl. zu einem Placebo zu zeigen (28). Weitere Untersuchungen, die den erfolgreichen Einsatz der ß-Blocker bei chronischen Angstzuständen belegen, schlossen sich an (77, 74, 25, 35). Dabei wurden in allen Studien die Patienten mit chronischer Angstsymptomatik wenigstens einer einwöchigen ß-Blocker-Therapie unterzogen. JEFFERSON stellt 1974 in einer zusammenfassenden Arbeit über den Einsatz der ß-Blocker in der Psychiatrie fest, daß diese Medikamente vor allem bei Angstformen, die durch ausgeprägte vegetative Symptomatik gekennzeichnet sind,

erfolgreich eingesetzt wurden (34). Dieser in Form von körperlichen Symptomen auftretenden somatischen Angst steht die rein psychische Angst gegenüber, deren Besserung KATHOL 1980 erstmals im Widerspruch zu früheren Studien (74) mit ß-Blockern zu erreichen glaubt (35).

1.1.1.3. ß-Blocker geeignet zur Prävention von Alltags-Streßreaktionen?

Dem Einsatz bzw. der Untersuchung der ß-Blocker bei Patienten mit chronischer Angstsymptomatik stehen Überlegungen zur Wirkung einer einmaligen Dosisanwendung bei gesunden Probanden, die sich kurzen Belastungssituationen unterziehen, gegenüber. Dabei entwickelten sich konträre Ansichten über die Wirksamkeit der ß-Blocker. STONE, TYRER und LADER und viele andere konnten bei freiwilligen Versuchsteilnehmern während induziertem Streß keine signifikant unterschiedliche Wirkung des ß-Blockers im Vgl. zum Placebo auf die gemessenen Streßindikatoren (biochemische und physiologische Variablen) feststellen (69, 73). TYRER folgert aus diesen Ergebnissen unterschiedlich kontrollierte Mechanismen bei experimentell erzeugten und chronischen Angstzuständen. Seiner Ansicht nach richten psychisch gesunde Probanden während angstauslösenden Situationen ihr Augenmerk weniger auf körperliche Symptome als auf den Angststimulus selbst, so daß die Unterbrechung der sich selbst erhaltenden Angstreaktionskette durch Unterdrückung der körperlichen Symptome mittels ß-Blocker weniger zum Tragen kommt.
Zahlreiche Untersucher wiesen jedoch eine günstige ß-Blocker-Wirkung auf induzierte Streßsituationen bei Freiwilligen nach. Während TAGGART als Stressor eine aktiv zu bewältigende Situation - Sprechen vor Publikum - wählt, prüfen BRISSE und TRAP-JENSEN die ß-Blokker anhand von passiv zu ertragenden unangenehmen

(Zahnoperation) bzw. angenehmen (Fernsehübertragung eines Tennismatch) Streßsituationen. (70, 10, 72). Hinsichtlich der Stressordarbietung differenziert gestaltete Untersuchungen präzisieren das besondere Wirkungsspektrum der ß-Blocker in akuten Streßsituationen, nämlich kardiovaskuläre, emotional ausgelöste Symptome (71, 44, 36), weniger hingegen kardiovaskuläre physisch ausgelöste Symptome (36) und subjektive Angstgefühle (44).

1.1.1.4. Der ß-Blocker Pindolol

Bei der Einführung der ß-Blocker in die Psychiatrie wurden als deren Vertreter meist Propanolol oder Oxprenolol, ß-Blocker ohne bzw. mit nur geringer intrinsisch adrenerger Aktivität, geprüft. BONELLI, BRISSE und TRAP-JENSEN untersuchten erstmals Mepindolol bzw. Pindolol, ß-Blocker-Substanzen, die hinsichtlich Pharmakokinetik, Nicht-Organselektivität und vorhandener intrinsich-adrenerger Aktivität vergleichbar sind. Dabei fanden sich vor allem bezüglich der Katecholaminspiegel bei den Probanden überraschende Ergebnisse insofern als Mepindolol und Pindolol in akuten Streßsituationen im Vgl. zu Propanolol und Metoprolol einen Anstieg von NA und A zu verhindern vermögen (6, 9, 10, 72).
Eine weitere Wirkung, die Pindolol eine Sonderstellung unter den ß-Blockern einräumt, ist seine hohe ZNS-Durchgängigkeit (40).

1.1.2. Benzodiazepine

1.1.2.1. Benzodiazepine und ihre Wirkungsweise

1960 wurde Chlordiazepoxid als erster Vertreter der Benzodiazepine klinisch eingeführt (68). Lange war die

biochemische Wirkungsweise dieser Verbindungen unbekannt. Ob ihrer sedativen, hypnotischen, anxiolytischen, antiaggressiven, muskelrelaxierenden und antikonvulsiven Wirkung (5) fanden sie jedoch großes Interesse und wurden vielfach eingesetzt, - vor 10 Jahren war ihr Vertreter Diazepam das am häufigsten verschriebene Medikament (67). Die Entdeckung der Benzodiazepinrezeptoren (66) und deren Zusammenhang mit dem GABA (= y-Aminobuttersäure)-System war ein entscheidender Schritt sowohl für die Erkenntnis der Wirkungsweise der Benzodiazepine als auch für die Erforschung eines möglichen biochemischen Angst-Korrelats.
Nach HOEHN-SARIC vermindert GABA (der bedeutendste hemmende Neurotransmitter im Gehirn) die neuronale Aktivität, indem er Chlorionenkanäle, die mit den GABA-Rezeptoren direkt verbunden sind, öffnet und somit den Chlorioneneinstrom in die Zelle steigert. Durch die veränderte Ionenkonzentration sollen die Zellen auf Stimuli weniger reagieren. Benzodiazepin-Rezeptoren (in größter Dichte gefunden im Cortex, Kleinhirn und Amygdala, aber auch im Hippocampus, Striatum und spinalen Bahnen) seien wiederum funktionell mit dem GABA-System verbunden und bildeten einen sog. GABA-Benzodiazepin-Chlorid-Ionenkomplex (32). Auf welche Weise die Benzodiaze-pine die Wirkung der GABA potenzieren, bedarf weiterer Untersuchungen (32, 40, 56, 60). Ebenso ungeklärt ist der genaue Einfluß der Benzodiazepine auf das limbische System und das Zusammenspiel des GABA-Systems mit weiteren Neurotransmitter-Systemen wie NA-, Serotonin-, Dopamin- und Acetylcholinsystem. Für viele Forscher steht jedoch fest, daß für die Wirkung der Benzodiazepine mehrere aufeinander abgestimmte Neurotransmittersysteme verantwortlich sind (63).

1.1.2.2. Benzodiazepine im Einsatz als Tranquilizer

Als Tranquilizer-Effekt bezeichnen BENKERT/HIPPIUS einen angstlösenden, beruhigenden und affektiv-entspannenden Effekt (5). Nach LADER besteht der Vorteil der Benzodiazepine im Vgl. zu den Barbituraten in der größeren Dosierungsspanne zwischen diesem Effekt und dem oftmals unerwünschten sedativen Nebeneffekt (40). Er nennt als Hauptindikation der Benzodiazepine die symptomatische Angst in all ihren Ausdrucksformen, wobei eine längere Behandlungsdauer wegen des eintretenden Gewöhnungseffektes ungünstig erscheint (41). Ähnlich präzisiert RICKELS als Indikationsfeld Patienten mit Angstformen, die sich in hohem Maße in somatischen und emotionalen Symptomen ausdrücken und weniger mit depressiven Strukturen und interpersonalen Problemen verknüpft sind (58).
Die Gültigkeit der Nachweismethoden gerade der anxiolytischen Wirkung der Benzodiazepine wurde in letzter Zeit häufig in Frage gestellt (65, 15). Die Kritiker bezweifeln zwar nicht grundsätzlich eine anxiolytische Wirkung (65), glauben jedoch, daß mit den bisherigen Untersuchungsmethoden mehr der allgemein entspannende, beruhigende Effekt der Benzodiazepine nachgewiesen werden konnte (15). Die Entdeckung der Heterogenität der Benzodiazepin-Rezeptoren und die Möglichkeit, neue Pharmaka auf ihre Rezeptorenspezifität hin zu prüfen, könnte ein Wegweiser für die Erforschung von Tranquilizern mit engem gezielten Wirkungsspektrum sein (56, 32, 40).

1.1.2.3. Cloxazolam

Cloxazolam, ein Oxalo-Benzodiazepin wird in einer einführenden Studie bezüglich seiner pharmakologischen Eigenschaften als dem Diazepam vergleichbar dargestellt (14). In tierexperimentellen Studien ergab sich gegenüber Diazepam ein 2-fach wirksamerer tranquillisieren-

der und antikonvulsiver Effekt, dagegen ein 2-fach weniger wirksamer muskelrelaxierender bzw. ataktischer Effekt. FISCHER-CORNELLSEN faßt 1981 die Ergebnisse dreier Multizenter-Prüfungen zusammen, in denen Cloxazolam bei Patienten mit chronischen Angstzuständen in einer mindestens 6-wöchigen Therapie Lorazepam und Diazepam bezüglich totaler Remissionen, Eintritt und Ausmaß der Symptombesserung überlegen war (21). In seiner Wirkung auf induzierte Angst bei gesunden Probanden scheint ein Vorteil Cloxazolams gegenüber Diazepam umstritten (7).

1.1.3. Die Kombination von Cloxazolam und Pindolol - ein sich ergänzender Effekt?

Nach der Darstellung der verschiedenen Angriffspunkte der ß-Blocker und der Benzodiazepine und damit ihrer unterschiedlichen gezielten Indikationsgebiete bei Belastungssituationen erscheint es sinnvoll, die Wirkung einer Kombination der beiden Medikamentengruppen zu erproben, da sich die einzelnen Belastungsformen oft überlappen und mit einer Kombination ein größeres und vollständigeres Wirkungsspektrum erreicht werden könnte. Obwohl mehrere Untersucher nach Benzodiazepin/ß-Blocker vergleichenden Studien auf Grund der differenten Wirkungsweise eine Kombination der beiden Gruppen vorschlagen (46, 47, 73, 40) wurde deren Wirkung im direkten Vergleich zu den einzelnen Komponenten noch wenig und bezüglich Erfolg widersprüchlich analysiert (59, 29).
Die vorliegende Studie wurde v.a. mit dem Ziel konzipiert, durch Darbietung verschiedener Stressoren Belastungssituationen zu induzieren, die die besonderen Wirkungsspektren der beiden Medikamentengruppen darstellen lassen und einen ev. sich positiv ergänzenden Effekt einer Kombination zeigen. Dabei stellte sich

auch die Frage, inwieweit durch eine Kombination Summationseffekte (z.B. bezüglich der zentralen Sedierung) erzielt würden. Um diese möglichst auszuschließen, wurde die Dosierung der einzelnen Komponenten mit 1.5 mg Cloxazolam und 4 mg Pindolol sowohl in der Kombination als auch in der Einzeldarbietung so gehalten, daß die Medikamente zwar ausreichend wirksam werden könnten, sich ihre Wirkungsprofile jedoch auch in der Kombination abgrenzen ließen. (Mittlere Tagesdosis von Pindolol 3x5 mg Rote Liste, von Clox 3x2 mg: 21).

1.2. Überlegungen zum Versuchsaufbau

Um die Wirkungsspektren verschiedener Medikamente in akuten Streßsituationen prüfen zu können, ist es nötig, möglichst reproduzierbare, klar definierte und in ihrer Wirkung auf bestimmte Regulationssysteme des Organismus erprobte Stimuli darzubieten. Werden die Probanden verschiedenen Stimuli während einer Sitzung kurz nacheinanderfolgend ausgesetzt, sind damit vergleichbare Bedingungen bezüglich Umgebungseinflüsse, Tagesstimmung und ev. gesteigerte Aktivierung durch die Laborsituation gewährleistet. MÜLLER weist in seiner Arbeit in diesem Zusammenhang auf die Bedeutung und Aussagekraft mehrerer qualitativ unterschiedlicher, in ein- und derselben Studie geprüften Stimuli hin (51).
Wie in Abschnitt 1.1.1.3. dargestellt, erwiesen sich in vorausgegangenen Studien ß-Blocker bei kardiovaskulären, emotional ausgelösten Symptomen als besonders effektiv. Diese Symptome dürften wohl am treffendsten durch aktiv zu bewältigende, kognitive Aufgaben ausgelöst werden (19, 51, 75, 53). Um dieses enge Symptomenfeld deutlich abzugrenzen, sollte in der vorliegenden Studie die ß-Blocker-Wirkung auch auf rein physisch ausgelöste kardiovaskuläre Symptome geprüft werden. BOUCSEIN, WENDT-SUHL fordern als typische Versuchsbe-

dingungen für die Anwendung von Benzodiazepinen Stimuli, die geeignet sind, Angst zu induzieren (7). Psychische Stimuli wie Induktion von Versagen in einer Leistungssituation oder aversive passiv zu bewältigende bedrohliche Situationen erfüllen diese Voraussetzung.

1.2.1. Zählen

Dieser Stimulus erfordert vom Probanden zwar eine aktive Teilnahme (19) infolge seiner geistigen Anspruchslosigkeit, jedoch nur in Form einer motorischen Leistung.

1.2.2. Lärm

Lärm, ein passiv zu ertragender, bedrohlicher psychischer Reiz, läßt sich von seinen physikalischen Größen her genau definieren und bezüglich Geräuschintensität (90 dB mit Impulsspitzen bei 105 dB) und Strukturiertheit so gestalten, daß er beim Probanden ein Aktivierungsniveau erzeugt, das für eine erhöhte körperliche Anspannung, Unsicherheit und Angst spricht, ohne auffallend kardiovaskuläre Reaktionen hervorzurufen (18, 51).

1.2.3. Kopfrechnen

Als Stimulus, der die Verbalisation von kognitiven Prozessen in Gegenwart des Prüfers erfordert, gilt Kopfrechnen als Prototyp einer aktiv zu bewältigenden Aufgabe, die das kardiovaskuläre System auf emotionaler Basis besonders aktiviert (19, 18,75). Der Stressor eignet sich, zusätzlich Versagensangst zu induzieren (z.B. indem dem Probanden überdurchschnittliche Lösungszeiten der Rechenaufgabe als durchschnittlich mitgeteilt werden) (53).

1.2.4. Ergometer

Rein physisch ausgelöste kardiovaskuläre Symptome dürfte das Ergometertreten ergeben. Es soll vor allem dem Kopfrechnen gegenüber gestellt werden und eine eventuell unterschiedliche Beeinflussung der kardiovaskulären Symptome, je nachdem, ob physisch oder psychisch ausgelöst, durch ß-Blocker aufzeigen (36).

1.2.5. Ruhepausen

In vorhergehenden Studien, in denen verschiedene Stressoren in schneller Reihenfolge dargeboten wurden, hielt man eine 2-3-minütige Ruhepause zwischen den einzelnen Stimuli für ausreichend, um die jeweiligen Basiswerte wieder zu erreichen (51). Vor allem bei der Variablen NA wurde jedoch ein langsamer Anstieg der Serumwerte über den Versuch hinweg verzeichnet (19). Um diesen Effekt zu vermeiden, wurden in unserer Studie jeweils 8-minütige Pausen dazwischengeschaltet.

1.3. Biochemische Variablen

In der vorliegenden Arbeit interessieren als Streßindikatoren die Reaktionsmuster der Katecholamine NA und A und des NNR-Hormons Cortisol.

1.3.1. Katecholamine

Plasmakatecholamine sind ein sensitiver Indikator der NA- und A-Freisetzung aus den sympathischen Nervenendigungen bzw. dem Nebennierenmark (38). In einer zusammenfassenden Arbeit über neuere Streßkonzepte vertritt HENRY die Theorie, daß das sog. Sympathikus-Nebennierenmark-System dann aktiviert wird, wenn das Indivi-

duum im Sinne einer fight-flight-Reaktion CANNONS sich einer Anforderung bzw. einem Streßstimulus zu stellen vermag und ihm mit Aktivität und Aggressivität entgegentritt (30).

1.3.1.1. Noradrenalin

Noradrenalin wird vornehmlich in den sympathischen Nervenendigungen gebildet (45) und gelangt von dort direkt zu seinen Effektoren, den - und ß-Rezeptoren. Schon frühzeitig erkannte man unterschiedliche Reaktionsprofile von NA und A in Abhängigkeit der Emotionen, die bestimmte Reize begleiten. So beschreibt AX 1953, wie bereits in 1.1. erwähnt, eine erhöhte NA-Sekretion bei Aggressivität und Ärger auslösenden Reizen (4). Diese Theorie wurde inzwischen mehrfach bestätigt (27, 8).

1.3.1.2. Adrenalin

Adrenalin - hauptsächlich in den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks gebildet - wird besonders nach Stimuli vermehrt sezerniert, die Angst hervorrufen (8, 4). DIMSDALE stellte eine besonders deutlich übereinstimmende parallele Fluktuation der A-Serumwerte zu emotionalen Regungen fest (16).

1.3.1.3. Meßmethodik

Die Möglichkeit durch verbesserte apparative Methoden Serumkatecholamin-Konzentrationen in kurzen Abständen und unmittelbar nach Stressoreneinwirkung zu bestimmen, wird der kurzen Latenzzeit der CA-Freisetzung nach Reizeinwirkung und deren schnellen Metabolisierung gerecht (16). In vielen bisherigen Untersuchungen ist die Beurteilung der Medikamentenwirkung auf die CA-

Ausschüttung erschwert, da entsprechende Serumproben für die CA-Bestimmung nach zu langer Reizeinwirkung (9, 10, 72) entnommen wurden oder der CA-Umsatz durch Urinproben analysiert wurde (52).

1.3.1.4. Beeinflussung der CA-Serumspiegel durch Medikamente

Lange war bekannt, daß sowohl unter Langzeittherapie mit ß-Blockern wie Propanolol und Labetolol (12, 13, 11), als auch während akuter Behandlung mit Propanolol (55) die Plasma-Katecholamin-Konzentrationen erhöht waren. Demgegenüber konnte von mehreren Untersuchern dieser Konzentrationsanstieg nach Pindolol-Gabe nicht nachgewiesen werden. Im Vgl. zu anderen ß-Blockern verhinderte Pindolol stets einen Anstieg der Plasma-CA-Konzentrationen (6, 72, 9, 10). Wie in 1.3.1.3. dargestellt, ist jedoch in den vorangegangenen Studien eine Beurteilung der Medikamentenwirkung auf die Plasma-CA schwierig; Ziel dieser Untersuchung ist es u.a. durch zeitlich engmaschig gewonnene Serumproben den genauen Verlauf der Plasma-CA-Konzentration während akuter Streßeinwirkung darzustellen und dabei insbesondere einen Pindolol-Einfluß zu prüfen. Ebenso interessiert, ob Cloxazolam einen Anstieg der CA-Konzentration unter Streß zu verhindern vermag, ein Effekt, der bisher nur von wenigen Untersuchern geprüft wurde (9). Weiterhin stellt sich die Frage, ob Cloxazolam und Pindolol verschieden starke Einflüsse auf NA und A ausüben.

1.3.2. Cortisol

Cortisol bildet das Erdglied der Kette Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde, die eine bedeutende Rolle während Streß spielt (62). Nach HENRY wird dieses System vor allem dann aktiviert, wenn sich das Individuum hilflos einer unkontrollierbaren und unbeherrsch-

baren Situation gegenübersieht (30). Die positive Wirkung der Benzodiazepine auf diese Reaktionskette wurde in zahlreichen Untersuchungen nachgewiesen (9, 60). In der vorliegenden Arbeit soll besonders die ß-Blocker-Wirkung auf die Serumcortisolkonzentration geprüft werden.

1.4. Subjektive Beurteilung einer Medikamentenwirkung

Um die Wirksamkeit eines Medikamentes zu prüfen, ist es sinnvoll, nicht nur objektive, sondern auch subjektive Kriterien zu verwenden. Dazu bedarf es nach BOUCSEIN eines Meßinstrumentes, das bereits für minimale psychische Veränderungen empfindsam ist (7). Diese Bedingung erfüllt die Eigenschaftswörterliste (EWL) nach JANKE und DEBUS (33).

1.5. Geschlechtsspezifische Medikamentenwirkung

FRANKENHÄUSER, die sich intensiv mit geschlechtsspezifischen Unterschieden in der CA-Aktivierung während Streß beschäftigte, fand unter gleichen Bedingungen eine höhere Sekretion v.a. von A bei Männern (23,24). MÜLLER bestätigte einen höheren Aktivierungsgrad bei Männern während Stimuli, die vom Individuum aktives Handeln erfordern (51). Unsere Studie soll v.a. eine unterschiedliche geschlechtliche Beeinflussung des Aktivierungsniveaus durch ß-Blocker bzw. Benzodiazepine prüfen.

1.6. Wechselwirkung biochemischer Variablen mit physiologischen Streßindikatoren unter Medikamenteneinfluß

Als Ausdruck eines erhöhten Sympathikustonus lassen sich neben den biochemischen Variablen zahlreiche physiologische Parameter wie Herzfrequenz, Pulswellenge-

schwindigkeit, Hautleitwert, Hautleitreaktion, EMG, Fingerpulsamplitude bestimmen. Die simultane Messung mehrerer Parameter ermöglicht es, unterschiedliche Reaktionsmuster während der einzelnen Streßstimuli zu erfassen.
Zahlreiche Untersuchungen zeigen, daß insbesondere ß-Blocker die einzelnen Parameter verschieden beeinflussen (70, 6, 10, 52). Dies überrascht auf Grund der physiologisch-biochemischen Zusammenhänge insbesondere bei Parametern des kardiovaskulären Systems und NA. Eine genauere Analyse dieser Zusammenhänge scheint angezeigt, gerade um ev. Regulationsvorgänge zwischen kardiovaskulären Komponenten und den CA diskutieren zu können.

1.7. Fragestellung der Untersuchung

Die vorliegende Studie hat sich die Beantwortung folgender Fragen zum Ziel gesetzt:

a) Beurteilen die Probanden der einzelnen Medikamentengruppen die dargebotenen Stressoren unterschiedlich?
b) Läßt sich ein Medikamenteneinfluß auf das subjektive Befinden feststellen?
c) Zeigen die geprüften Medikamente geschlechtsspezifische Wirkungen auf subjektiver und objektiver Basis?
d) Genügen 8-minütige Pausen zwischen den Stressordarbietungen, um bei den einzelnen Variablen wieder vergleichbare Ruhewerte zu erhalten?
e) Führen die einzelnen Stimuli zu den erwarteten unterschiedlichen Reaktionsprofilen bei den biochemischen Variablen?
f) Beeinflußt Pindolol während der verschiedenen Stimuli die einzelnen biochemischen Variablen unterschiedlich und kann man mittels der angewandten Stimuli das Indikationsfeld von Pindolol genauer abgrenzen?

g) Wie wirkt sich Cloxazolam auf die CA-/ und Cortisol-serumwerte besonders unter angstauslösendem Stresso-reneinfluß aus?

h) Die Kombination von Pindolol und Cloxazolam, ein sich ergänzender und ev. summierender Effekt?

i) Korrelieren die Medikamentenwirkungen auf biochemische und physiologische Variablen miteinander?

2. METHODE

2.1. Auswahl der Probanden

Als Versuchsteilnehmer wählten wir 24 weibliche und männliche gesunde Probanden im Alter zwischen 25 und 50 Jahren. Es wurde darauf geachtet, daß die Probanden verschiedenen Berufs- und Sozialschichten angehören, so daß sie eine breite Bevölkerungsschicht repräsentieren. Abb.1 zeigt die Geschlechts-und Altersverteilung, Abb. 2 die Berufsgruppen. Vorzugsweise wurden die Probanden in Werkstätten, Betrieben und öffentlichen Ämtern und in Einzelfällen über Mittelsmänner angeworben.

Voraussetzung für eine Teilnahme war, daß die Probanden keine auffallende Anamnese (z.B. Diabetes, Hypertonie, Hyperthyreose, Asthma, Leber- oder Nierenkrankheiten) und einige Wochen vor dem Test keine Medikamente eingenommen hatten, um Interferenzeffekte mit den Testmedikamenten zu vermeiden. Über den Versuchsablauf wurden sie aufgeklärt, jedoch nicht näher über die einzelnen Stressoren. Besonders wurde auf die Blutentnahme und die notwendige Tablettenapplikation mit eventuellen Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Konzentrationsunfähigkeit und Fahruntüchtigkeit hingewiesen. Die Versuchsteilnehmer wurden angehalten, 24 Stunden vor Versuchsbeginn keinen Alkohol mehr zu sich zu nehmen, am Versuchstag nicht zu rauchen, um Nikotineffekte zu vermeiden, und ein normales Frühstück (kein übermäßiger Kaffeegenuß) einzunehmen.
Für die Teilnahme am Versuch bekamen die Probanden ein Honorar von DM 120.-

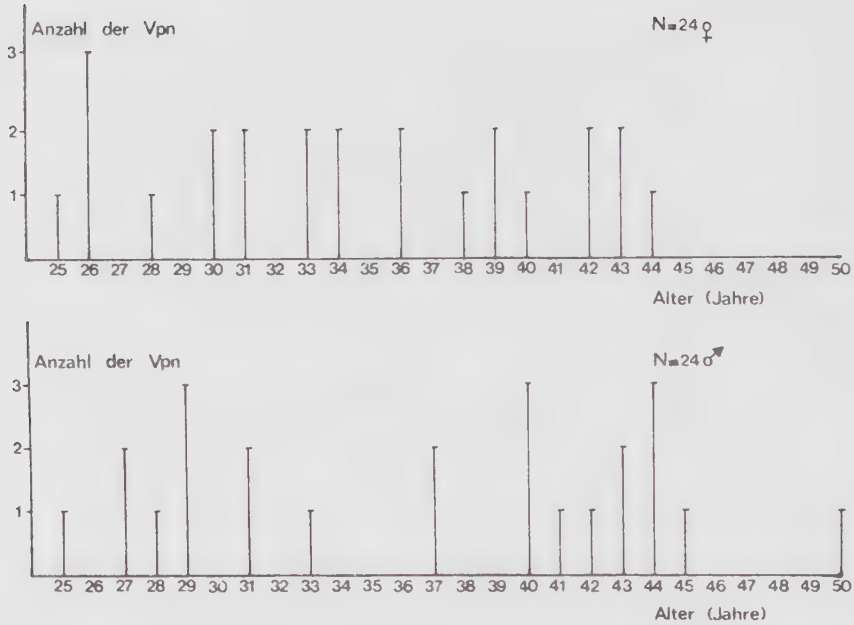


Abb.1

Geschlechts- und Altersverteilung der Probanden

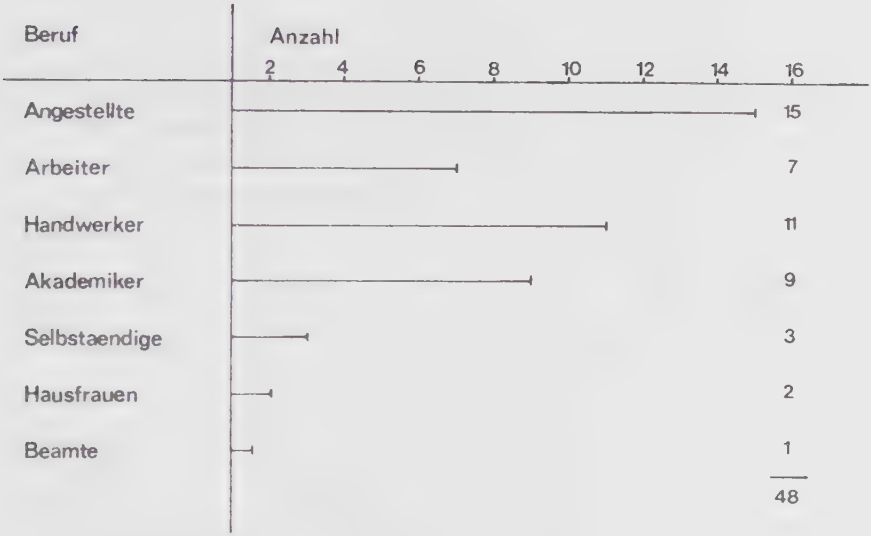


Abb.2

Berufskategorien der Probanden

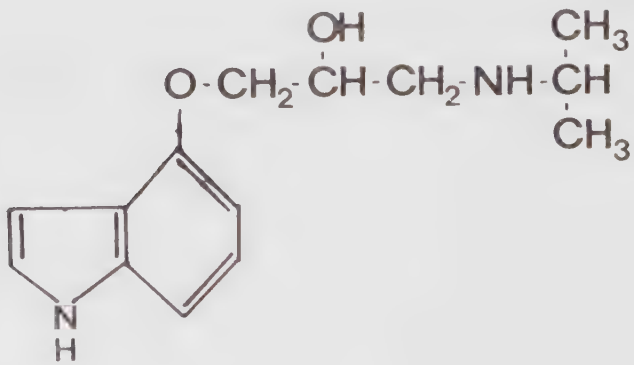
2.2. Versuchsbedingungen

2.2.1. Pharmakologische Bedingungen

Die 48 Probanden wurden mittels eines Doppel-Blind-Verfahrens (s. Abschnitt 2.4.2.) in 3 Medikamentengruppen und eine Placebogruppe eingeteilt. Je 12 Probanden nahmen eine Tablette Pindolol (4 mg), Cloxazolam (1,5 mg), eine Kombination von Pindolol und Cloxazolam (4/1,5 mg) oder ein Placebo ein.

2.2.1.1. Pindolol

Abb.3 Chemische Formel von Pindolol

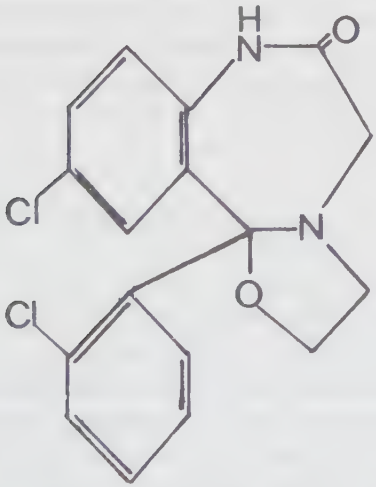


Pindolol, ein N-alkyliertes Phenoxypropanolamin, ist in die Gruppe der nicht organselektiven ß-Rezeptorenblocker mit intrinsic-adrenerger Wirkung einzuordnen (44). Während körperlicher und psychischer Belastung verhindert es als kompetitiver Sympathikusantagonist den Anstieg des ß-Sympathikustonus.

Mehr als 90 % der oralen Dosis sind nach 1-2 Stunden absorbiert und nach der Leberpassage noch nahezu 100 % ig bioverfügbar, d.h. der bei anderen ß-Rezeptorenblokkern vorkommende "First-pass"-Effekt wird bei Pindolol nicht wirksam. Die Plasmahalbwertzeit von 4 Stunden ist nur bedingt aussagekräftig, da eine erheblich längere Wirkung an den Rezeptoren vermutet wird. Die Pindololelimination erfolgt zu 90 % renal (44).

2.2.1.2. Cloxazolam

Abb.4 Chemische Formel von Cloxazolam



Das Oxazolo-Benzodiazepin Cloxazolam wurde 1974 in Japan als Tranquilizer, Anxiolytikum und Muskelrelaxans eingeführt (67).

Bei einer Multicenter-Studie an Patienten setzte unter einer Dosis von 6 mg/die am 4. bzw. 5. Behandlungstag die beruhigende bzw. anxiolytische Wirkung ein. An gesunden Probanden konnten ab einer Einmaldosis von 1 mg bereits nach 2 Stunden signifikante Änderungen im EEG gemessen werden, die für eine schnell einsetzende zentral dämpfende Wirkung sprechen (14). Mit einer biologischen Halbwertzeit von 11-21 Stunden erfolgt die Ausscheidung von Cloxazolam zum großen Teil über die Faeces.

2.2.1.3. Pindolol/Cloxazolam-Kombination

In der Kombination von ß-Rezeptorenblocker und Tranquilizer wurden 4 mg Pindolol und 1,5 mg Cloxazolam verabreicht. Wie in Abschnitt 1.1.3. geschildert, sollten genauere Erfahrungen über die Beeinflussung von Streßreaktionen durch diese spezielle Kombination bei der vorliegenden Studie gewonnen werden.

2.2.1.4. Placebo

Als Placebo wurde ein Präparat der Firma Sandoz verwendet.

2.2.2. Belastungssituationen

Aus Gründen der Standardisierung bekamen die Probanden in der Versuchskabine alle Anweisungen über Tonband (Tonbandtext s. Anlage 1). Als Stressoren wurden Zählen, Lärm, Rechnen und Fahrradergometer gewählt. Die Probanden wurden den einzelnen Stressoren je 4 min. ausgesetzt mit einer anschließenden Pause von 8 min. Für die letzte Ruhepause waren 15 min. vorgesehen.

2.2.2.1. Zählen

Bei dieser Situation erhielten die Probanden die Instruktion, langsam von 1 bis 100 zu zählen und keine Zahl auszulassen.

2.2.2.2. Lärm

Die Probanden waren hierbei nacheinander einem natürlichen Lärm (z.B. Autounfall, Fußballplatz usw.) und künstlich generierten Sinusschwingungen mit wechselnder Frequenz ausgesetzt.

2.2.2.3. Rechnen

Bei dieser Aufgabe mußten die Versuchsteilnehmer fehlerfrei von der Zahl 500 beginnend immer 7 subtrahieren. Sie wurden darauf hingewiesen, daß jeder Fehler vom Versuchsleiter registriert würde und sie dann die Rechnung noch einmal neu beginnen müßten. Der Stressor wurde durch den Hinweis, daß für diese Aufgabe in der Regel 2 min. ausreichten, die Probanden jedoch 4 min. Zeit bekämen, noch verstärkt.

2.2.2.4. Ergometer

Als physischer Stressor waren 4 min. Fahrradfahren vorgesehen. Das Ergometer war bei den Vorbereitungen für den jeweiligen Probanden in die individuell optimale Lage gebracht und auf eine Leistung von 75 Watt eingestellt worden.

2.2.2.5. Ruhepausen

Zwischen den einzelnen Stressoren waren 8-minütige Ruhepausen eingeschoben. Die Probanden sollten sich während dieser Zeit möglichst gut entspannen und ruhig liegen bleiben, um die physiologischen und biochemi-

schen Parameter wieder auf einen relativen Ruhewert zurückzuführen.

2.3. Abhängige Variablen

2.3.1. Noradrenalin/Adrenalin

Die NA- und A-Werte wurden simultan mit dem LCEC (Liquid Chromatographie mit elektrochemischer Detektion) bestimmt (31).
Diese Methode beruht darauf, daß die Katecholamine aus dem Plasma an Aluminiumoxid adsorbiert und dabei zugleich gereinigt und konzentriert werden. Die anschließende Zugabe von Perchlorsäure bewirkt die Desorption der Katecholamine. Ihre Trennung in Noradrenalin und Adrenalin erfolgt mittels HPLC (High Pressor Liquid Chromatographie) auf einer Kationenaustauschersäule. Elektrochemische Detektion ermöglicht schließlich die Quantifizierung von Noradrenalin und Adrenalin.

2.3.2. Cortisol

Die Cortisolbestimmung erfolgte radioimmunologisch (Testkombination: J-125 Cortisol Premix Radioimmunassay, Hersteller: Diagnostic Prod. Corp. U.S.A.).

Prinzipiell wird bei dieser Methode J-125-Cortisol bei seiner Bindung an ein Cortisol-Antiserum kompetitiv durch das in der Testprobe vorhandene Cortisol gehemmt. Eine Präzipitationslösung, bestehend aus PEG (Polyethylenglycol) und einem 2. Antiserum, trennt gebundenes von nicht gebundenem Cortisol. Das erhaltene Präzipitat wird im Gammazähler und mittels einer Eichkurve ausgewertet und so der Cortisolwert des Probanden ermittelt.

2.3.3. Beurteilungsbögen

Unmittelbar im Anschluß an den Versuch bewerteten die Probanden subjektiv die Medikamentenwirkung und einen eventuellen Medikamenteneinfluß auf die Reaktionen in den Streßsituationen. Zur Beurteilung der einzelnen Belastungssituationen sollten sie außerdem einen Fragebogen bearbeiten, bei dem sie ihr Empfinden bezüglich der Injektion des Katheters, der 1. Ruhepause, des Zählens, des Lärms, der Rechenaufgabe, des Ergometers und der Ruhe nach dem Ergometer nach 5 Kriterien (angenehm, unangenehm, langweilig, anstrengend, bedrohlich) mit jeweils 4 Intensitätsstufen einzuordnen hatten (Anlage 2).
Mit dem Ziel, eine unterschiedliche Medikamentenwirkung auf das Befinden der Probanden statistisch festhalten zu können, füllten diese die Eigenschaftswörterliste EWL von Janke & Debus vor und nach dem Test aus.

2.3.4. Physiologische Datenerhebungen

Während des ganzen Tests wurden in 10-Sekunden-Intervallen über ein modifiziertes 8-Kanal-Schwarzer-EEG-Gerät mit verschiedenen Zusatzeinrichtungen (2)folgende physiologische Parameter registriert: (1) Herzschlagfrequenz. (2) Pulswellengeschwindigkeit=Entfernung Handgelenk zu Herz dividiert durch Zeit zwischen R-Zacke im EKG und Ankunft der entsprechenden Pulswelle an der A.radialis (mit mechanischem Pulsaufnehmer gemessen). Die relativen Schwankungen dieses Maßes während des Versuchs sind weitgehend durch Änderungen des mittleren Blutdrucks bestimmt und erlauben damit die kontinuierliche Schätzung des Blutdrucks auf indirektem Weg. (3) Hautleitwert=reziprokes Maß der tonischen Widerstandsänderungen der Haut, an der Handinnen-

fläche mit der Konstant-Spannungsmethode (0.5 V) gemessen. (4) Hautleitreaktionen=phasische, schnelle Änderungen des Hautleitwerts, für jeweils 10 Sekunden flächenintegriert. (5) Elektromyogramm des M.frontalis, ebenfalls für jeweils 10 Sekunden integriert und als mittlere Spannung in uV ausgedrückt. (6) Fingerpulsamplitude=Amplitudenintegration eines Photoplethysmogramms am Finger als relatives Maß für die Durchblutung der Haut.

2.4. Versuchsablauf

Die Untersuchungen fanden im Labor der Abteilung für Experimentelle und Klinische Psychologie der Psychiatrischen Klinik der Universität München in der Zeit vom 12.6. bis 29.7.1980 statt. Die Blutprobenaufbereitung und Parameterbestimmung erfolgte im Labor der Abteilung für Neurochemie derselben Klinik. Pro Vormittag wurden in der Zeit von 7.30 - 13.30 zwei Probanden getestet, wobei die Versuchsdauer einschließlich der Vorbereitungen für einen Probanden ca 3 1/2 Stunden betrug. Abb.5 gibt den Verlauf eines Versuchstages wieder.

2.4.1. Versuchsvorbereitungen

Um Kontraindikationen vor allem für Pindolol auszuschließen, wurde bei jedem Versuchsteilnehmer zuerst ein EKG abgeleitet, sowie Puls und Blutdruck gemessen. Der Versuchsleiter erhob nochmals eine ausführliche Körper- und Medikamentenanamnese, entnahm Blut für einen Screening-Test (Leber- und Nierenwerte, Blutzucker, Blutbild) und stellte durchschnittlichen Alkohol- und Nikotingenuß des Probanden fest.
Außerdem erkundigte er sich nach dem Schlaf in der vorausgegangenen Nacht und etwaigen Aufregungen am Morgen, um versuchsbeeinflussende Voraussetzungen auszu-

schließen. Dieses Gespräch sollte außerdem dazu dienen, einen guten Kontakt zwischen Versuchsleiter und Proband herzustellen, diesem etwaige Erwartungsangst zu nehmen und ihn langsam an die ungewohnte Laborumgebung zu gewöhnen.

2.4.2. Tabletteneinnahme

War der EKG-Befund des Probanden unauffällig, erfolgte die Tablettenapplikation im Doppel-Blind-Verfahren, d.h. weder Proband noch Versuchsleiter wußten, ob Pindolol, Cloxazolam, ein Placebo oder die Kombination von Pindolol und Cloxazolam verabreicht worden war. Die äußerlich identischen Tabletten waren den Testpersonen von einem am Versuch nicht unmittelbar Beteiligten zugelost worden, wobei man darauf achtete, daß in jede Medikamentengruppe je 6 männliche und weibliche Probanden eingeteilt wurden. Zur späteren Auswertung wurde die Identität des Medikamentes in einem Schlüssel festgehalten. Als Resorptionszeit wurden 2 Stunden einberechnet.

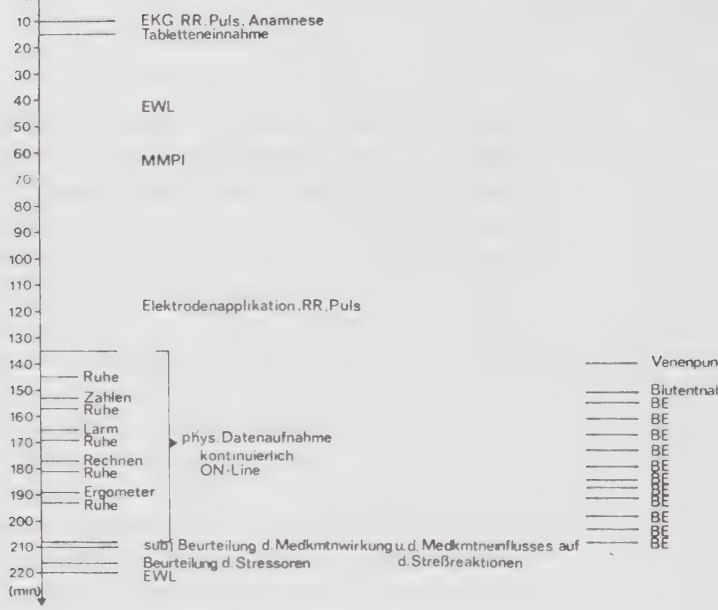


Abb.5

Zeitplan eines Versuchstages

2.4.3. Beurteilungsbögen

Währenddessen füllten die Probanden die Eigenschaftswörterliste (s. Abschnitt 1.4.) und den MMPI ("Minnesota Multiphasic Personality Inventory") Saarbrücken (17) aus. Letzterer diente in unserem Fall zum Ausschluß eventuell auffälliger Persönlichkeitsprofile. Für diese Zeit waren die Probanden in einem kleinen Nebenraum des Labors untergebracht, damit ihre Konzentrationsfähigkeit nicht durch Vorarbeiten des Versuchsleiters beeinträchtigt wurde, konnten aber jederzeit mit diesem Kontakt aufnehmen.

2.4.4. Versuchsraum

Im Anschluß wurden die Probanden in die eigentliche Versuchskabine geführt, einen 2.2 x 3m großen, vollklimatisierten (25°C), sowie schall- und elektrisch

abgeschirmten Raum (Prinzip des Faraday-Käfigs). Die Versuchsteilnehmer nahmen im Untersuchungsstuhl eine möglichst bequeme Ruhestellung ein, von der aus sie mühelos die Beine am Fahrradergometer ansetzen konnten, ohne ihre Position ändern zu müssen. Der Versuchsleiter stellte noch einmal RR-Wert und Puls fest. Die Unterarme wurden in gepolsterte Schienen gelegt, damit der Proband eine weiche Auflagefläche hatte und die Arme möglichst ruhig liegen lassen konnte. Außerdem wurden Elektroden für die physiologischen Ableitungen angelegt und an einem Arm eine Blutdruckmanschette, die als Stauschlauch für die Venenpunktion und die Blutentnahme diente. Der Proband wurde nochmals ausdrücklich gebeten, während des Versuchs ruhig liegen zu bleiben. Nach Schließen der Versuchskabine war die Testperson über eine Gegensprechanlage mit dem Meßraum verbunden und konnte von dort aus über einen Fernsehmonitor beobachtet werden. Über die Sprechanlage lief auch das Tonband, von dem der Proband alle weiteren Instruktionen erhielt.

2.4.5. Blutprobengewinnung

Zur Blutprobengewinnung wurde über einen Luftschlauch, der von der Versuchskabine in den Meßraum führte, die Blutdruckmanschette aufgepumpt und damit die Venen zum Einführen eines Medicut-Verweilkatheters in die Cubitalvene und zu den jeweiligen Blutentnahmen angestaut. Nach der Injektion wurde der Arm des Probanden mit Tüchern abgedeckt, damit dieser während des Versuchs durch die Blutentnahmen nicht irritiert wurde. Der Katheter wurde mit einem 200 cm langen Perfusorinfusionsschlauch verbunden, der ebenfalls in den Meßraum führte und dort an einem 3-Wege-Hahn angeschlossen war. Über diesen erfolgten die Blutentnahmen mit in Eiswürfelbad vorgekühlten Monovetten. Während der Intervalle

zwischen den Blutentnahmen wurde mittels eines Perfusomaten (60 ml/h) heparinisierte NACL-Lösung (4 Einheiten Heparin pro ml NACL-Lösung) injiziert, um den Katheter offen zu halten.
Die Blutentnahmen erfolgten jeweils exakt 2 min. nach Stressorbeginn (entsprechend dem erwarteten Scheitelpunkt der vermehrten NA-Ausschüttung während Stressoreinwirkung (18) und 4 min. nach Ruhebeginn. Während der Ruhepause nach dem Stressor Rechnen erfolgte nach 3 und 6 Minuten eine Blutentnahme zur genaueren Erfassung des Verlaufs der CA-ausschüttung. Für die NA- und A-Bestimmung waren je 2x1 ml, für die Cortisol-Bestimmung 2x300 ul Plasma erforderlich.

Die folgende Tabelle gibt den Zeitplan für die Blutentnahmen wider.

Tab.1: Zeitplan für die Blutentnahmen

	Situation	Blutentnahme in min nach Situa-	NA|A	Cortisol
1	Ruhe	6'	$\bar{x}$	$\bar{x}$
2	Zählen	2'	$\bar{x}$	
3	Ruhe	4'	$\bar{x}$	
4	Lärm	2'	$\bar{x}$	
5	Ruhe	4'	$\bar{x}$	
6	Rechnen	2'	$\bar{x}$	
7|8	Ruhe	3'|6'	$\bar{x}$(7u.8)	$\bar{x}$(7)
9	Ergometer	2'	$\bar{x}$	
10|11|12	Ruhe	5'|10'|15'	$\bar{x}$(10,11,12)	$\bar{x}$(10,12)

2.4.6. Blutprobenaufbereitung

Wegen der Gefahr der zu schnellen Metabolisierung von NA und A (57) wurde bereits in die Monovetten je 100 µl reduziertes Glutathion (12,5 g|100 ml) pipettiert und die gewonnenen Blutproben sofort in ein Eisbad gelegt. Nach Beendigung der Blutentnahmen wurden sämtliche Röhrchen 10 min. bei 4°C mit ca 3000 Upm zentrifugiert und anschließend dekantiert. Die so erhaltenen nötigen Plasmamengen wurden in vorgekühlte Eppendorfgefäße pi-

pettiert und bis zur endgültigen Parameterbestimmung bei -70°C tiefgefroren.

3. AUSWERTUNG UND ERGEBNISSE

3.1. Vorarbeiten

3.1.1. Rohdatenspeicherung

Aufbereitung und Auswertung sämtlicher Daten erfolgte am Laborrechner der psychologischen Abteilung (HP 9830 mit Zusätzen).
Nach der laborchemischen Bestimmung von Noradrenalin, Adrenalin und Cortisol wurden zunächst alle ermittelten Werte gespeichert, wobei Daten, die auf Grund technischer Fehler bei der Blutentnahme oder Laborbestimmung den qualitativen Anforderungen nicht genügten, als Missing Data registriert wurden. Differierten bei der jeweiligen Zwei- bzw. Dreifachbestimmung von NA und A die einzelnen Ergebnisse um mehr als 10%, entschied man sich für den Mittelwert.

3.1.2. Missing Data

Aufgeschlüsselt nach den vier Medikamentengruppen wurden die Missing Data aller Versuchspersonen ausgedruckt. War pro Versuchsperson und Variable eine statistisch relevante Anzahl von Werten vorhanden, konnten die Missing Data nach einem Verfahren geschätzt werden, das ENGEL 1982 beschrieben hat (20). Dabei werden primär folgende Punkte beachtet:

"1. Die geschätzten Werte sollen dem individuellen Niveau der Versuchspersonen möglichst gut angepaßt sein und
2. die mittlere Verlaufsform der Werte aller Versuchspersonen darf nicht beeinflußt werden." (3)

Für A-Werte, die nach dieser Schätzung größer als 30 pg|ml waren, vom Labor jedoch nicht bestimmt werden konnten, da sie unter der methodischen Nachweisgrenze

von 30 pg|ml lagen, entschied man sich für den Wert 30 pg|ml.

Die folgende Tabelle gibt eine kurze Übersicht über die Anzahl der Versuchspersonen pro Medikamentengruppe, deren Variablenwerte für die weiteren statistischen Analysen verwendet werden konnten. Die relativ hohe Ausfallquote bei Adrenalin erklärt sich dadurch, daß bei den entsprechenden Probanden zuviele Werte unter der methodischen Nachweisgrenze lagen und somit eine Missing-Data-Schätzung nicht möglich war.

Tabelle 2: Stichprobenanzahl für die statistische Analyse der biochemischen Variablen

Gruppe	Geschlecht	NA	A	Cortisol
		Anzahl d. Vp.		
A=Pindolol	m	6	4	6
	w	5	4	6
B=Cloxazolam	m	6	4	6
	w	6	5	6
C=Placebo	m	6	5	6
	w	6	4	6
D=Pindolol + Cloxazolam	m	6	5	6
	w	6	5	6
Summe der Vp		n=47	n=36	n=48

3.1.3. MMPI-Profile

Um statistisch verifizieren zu können, daß es sich bei den Probanden der vier Medikamentengruppen um normal strukturierte Personen handelt, erfolgte die computerisierte Auswertung der 48 gültigen MMPI-Profile. Es zeigte sich, daß alle Gruppen auf der T-Wert Skala im Normbereich (T-Wert-Norm=50 bei einer Standardabweichung von 10) lagen und keine Unterschiede in ihren Profilen aufwiesen, d.h. gruppenunterschiedliche Reaktionsweisen in den Streßsituationen können nicht auf unterschiedliche Persönlichkeitsprofile zurückgeführt werden.
Abb.6 zeigt die Gruppenmittelwerte und das jeweils daraus resultierende Profil.

3.1.4. Varianzanalyse

Um die eventuell unterschiedliche Reaktion der Medikamentengruppen und die Einwirkung der Stressoren auf die CA- bzw. Cortisolausschüttung ermitteln zu können, wurde für NA und A eine 2-faktorielle Varianzanalyse gerechnet:
Faktor 1: 4 Stufen = Pindolol-, Cloxazolam-, Placebo-, Pindolol+Cloxazolam-Gruppe
Faktor 2: 4 Stufen = Zählen, Lärm, Rechnen, Ergometer
Für Cortisol wurde mit der obigen Zielsetzung und zur Erkennung von geschlechtsbedingten Unterschieden eine 3-faktorielle Analyse vorgenommen.
Faktor 1: 2 Stufen = weiblich und männlich
Faktor 2 und 3 wie Katecholamine
In Tab.3 sind die Ergebnisse der Varianzanalyse für alle drei Variablen zusammengefaßt.
Daraus ist ersichtlich, daß bei den Katecholaminen ein signifikanter Stressoreneffekt auf dem 1%-Niveau, bei Cortisol auf dem 5%-Niveau nachgewiesen werden konnte.

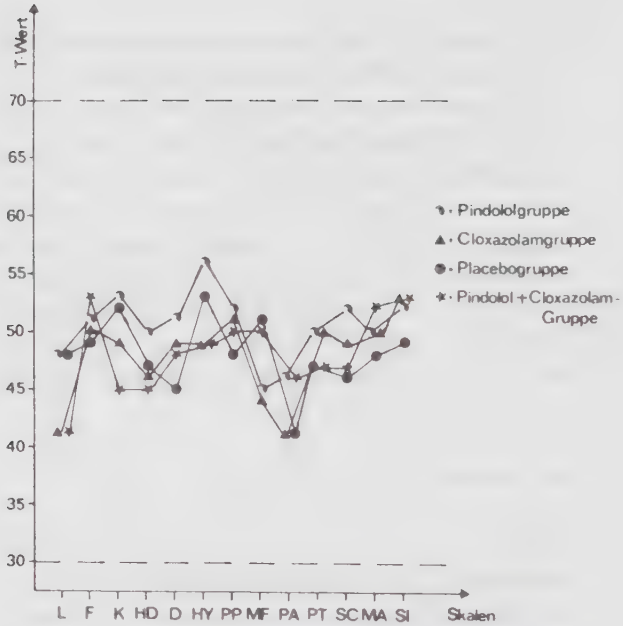


Abb.6

MMPI-Profile aus den Gruppenmittelwerten

Außerdem war bei der 2fach Wechselwirkung Gruppe mal Situation bei NA nur knapp das 5%-Niveau verfehlt.

3.1.5. Mittelwerte und Prüfung der Streuung der Variablen

Nach diesen statistischen Vorarbeiten wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen von Noradrenalin und Adrenalin für die einzelnen Versuchssituationen über alle Versuchspersonen (mit n=47 bzw. 36) sowie über die einzelnen Medikamentengruppen (Pindolol, Cloxazolam, Placebo, Pindolol+Cloxazolam) gebildet, bei diesen außerdem die entsprechenden Werte von Cortisol.
Die Ergebnisse sind in Tab.4 aufgelistet.
Dabei weist Noradrenalin in der Cloxazolam-Gruppe auffallend breitere Streuungen auf als in den übrigen Gruppen.
Bei Adrenalin und Cortisol waren die Standardabweichungen im allgemeinen relativ groß.

3.2. Analyse der psychischen Reaktionen

3.2.1. Fragebögen zur subjektiven Streßempfindung

Zunächst war von Interesse, ob sich bei der Beantwortung der in Abschnitt Methode 2.3.3. beschriebenen subjektiven Schätzskalen Situations-, Geschlechts- und Gruppenunterschiede ermitteln ließen. Dazu wurde für jedes Kriterium (angenehm, unangenehm, langweilig, anstrengend, bedrohlich) eine 3-faktorielle (Faktor 1=Geschlecht, Faktor 2=Gruppe, Faktor 3=Situation) Varianzanalyse durchgeführt, wobei als Datenmaterial alle 48 beantworteten Fragebögen zu Grunde lagen.
Faktor 1:2 Stufen=männlich und weiblich
Faktor 2:4 Stufen=Pindolol-, Cloxazolam-, Placebo-, Pindolol Cloxazolam-Gruppe
Faktor 3:7 Stufen=Venenpunktion (VP), Ruhe (R), Zählen (Z), Lärm (L), Kopfrechnen (KR), Ergometer (E), Schlußruhe (SR);

Tab.3: Ergebnisse der Varianzanalyse

Noradrenalin (2-faktoriell)

Quelle	SS	DF	MS	F	p
Gruppe	274249.13	3	91416.37	1.09	
Fehler 1	3574246.76	43	83122.01		
Situation	112213.79	11	10201.25	7.2	0.01
Gruppe x Situation	63454.37	33	1922.85	1.36	
Fehler 2	666688.61	473	1409.48		

Adrenalin (2-faktoriell)

Quelle	SS	DF	MS	F	p
Gruppe	13469.51	3	4489.83	0.48	
Fehler 1	296669.96	32	9270.93		
Situation	18621.44	11	1692.85	4.19	0.01
Gruppe x Situation	11612.48	33	351.89	0.87	
Fehler 2	142203.22	352	403.98		

Cortisol (3-faktoriell)

Quelle	SS	DF	MS	F	p
Geschlecht	27.54	1	27.54	0.120	
Gruppe	797.96	3	265.98	1.164	
Gruppe x Geschlecht	173.90	3	57.96	0.254	
Fehler 1	9144.26	40	228.60		
Situation	62.30	3	20.76	2.763	0.05
Gruppe x Situation	63.61	9	7.06	0.940	
Geschlecht x Situation	40.35	3	13.45	1.790	
Gruppe x Geschlecht x Situation	50.69	9	5.63	0.749	
Fehler 2	901.97	120	7.51		

Die Mittelwerte aller Probanden bei den 7 beurteilten Situationen gehen aus Tab.5 hervor.
Die Ergebnisse der Varianzanalyse sind in Tab.6 zusammengestellt.

Tab.5 und 6 machen deutlich, daß die verschiedenen Situationen signifikant unterschiedlich mittels der 5 Kriterien beurteilt wurden. Als besonders angenehm empfanden die Probanden die Anfangs- und Schlußruhe sowie die Situatio-

nen Zählen und Ergometer; letzteres wurde sogar deutlich als der angenehmste Stressor beurteilt. Als unangenehm empfanden die Versuchsteilnehmer die Venenpunktion, das Kopfrechnen und ganz besonders den Lärm. Bei der differenzierteren Beschreibung des subjektiven Empfindens wurde ganz besonders die 15-minütige Schlußruhe und das Zählen als langweilig gewertet. Als anstrengend beurteilten die Probanden besonders das Kopfrechnen, aber auch das Ergometer und den Lärm; dieser wurde im Vergleich zu den anderen Stressoren als deutlich bedrohlicher eingestuft. Die Varianzanalyse ergab außerdem auf dem 1% bzw. 1%-Niveau signifikante Geschlechtsunterschiede (vgl. Tab.5): die Frauen tendierten dazu, den gesamten Versuchsablauf als unangenehmer bzw. anstrengender zu beurteilen. Ebenso werteten sie den Lärm als besonders bedrohlich, die Ruhepausen hingegen als besonders angenehm. ($p \leq 0.05$ bzw. $p \leq 0.051$).
Signifikante Medikamenteneffekte wurden mit $p = 0.01$ beim Kriterium "unangenehm" deutlich; mit 0.98 beurteilte die Pindololgruppe im Vgl. zu den übrigen Gruppen den gesamten Versuchsablauf als deutlich unangenehmer (Cloxazolamgruppe 0.70; Placebogruppe 0.63; Kombinationsgruppe 0.54).

3.2.2. Eigenschaftswörterliste und subjektive Bewertung der Medikamentenwirkung

Zur statistischen Erfassung einer Medikamentenwirkung auf die Befindlichkeit der Probanden wurden die vor und nach dem Versuch ausgefüllten Eigenschaftswörterlisten (je 124 Items) ausgewertet. Dabei ist zu bemerken, daß die EWL vor dem Versuch jeweils unmittelbar nach der Tabletteneinnahme ausgefüllt wurde, sich eine eventuelle Medikamentenwirkung zu diesem Zeitpunkt also noch nicht manifestiert haben dürfte.
Zunächst wurden die Items nach den Befindlichkeitsbereichen:

Tab.5: Einschätzung der Versuchsabschnitte durch die Probanden (Mittelwerte aller 48 Probanden)

Ratingskala 0 : gar nicht 1 : etwas 2 : ziemlich 3 : sehr	Venen-punktion = VP	Ruhe = R	Zählen = Z	Lärm = L	Kopf-rechnen = KR	Ergo-meter = E 75 W	Schluß-Ruhe = SR	F-Wert aus VA	Irrtumswahrscheinlichkeit bei konservativer Testung
angenehm	0.25	1.71	0.92	0.17	0.31	1.25	1.69	37.23	$p \leq .001$
unangenehm	1.02	0.23	0.27	1.50	1.31	0.35	0.29	30.80	$p \leq .001$
langweilig	0.29	0.75	0.81	0.29	0.17	0.08	0.90	13.67	$p \leq .001$
anstrengend	0.10	0.27	0.38	0.77	1.67	0.85	0.23	37.79	$p \leq .001$
bedrohlich	0.10	0.08	0.00	0.38	0.17	0.00	0.04	5.29	$p \leq .0001$

Tab.6: Ergebnisse der Varianzanalyse der subjektiven Schätzskalen

	Kriterium "angenehm"	Kriterium "bedrohlich"	
Situation	$F=37.23;\ p \leq 0.001$	$F=5.29;\ p=0.0001$	
Geschlecht x Situation	$F=2.07;\ p \geq 0.05$	$F=2.169;\ p \leq 0.05$	
	Kriterium "unangenehm"	Kriterium "anstrengend"	Kriterium "langweilig"
Geschlecht	$F=14.39;\ p \leq 0.001$	$F=7.83;\ p \leq 0.01$	
Gruppe	$F=4.81;\ p \leq 0.01$		
Situation	$F=30.80;\ p \leq 0.001$	$F=37.79;\ p \leq 0.001$	$F=13.67;\ p \leq 0.001$
Gruppe x Situation			$F=1.785;\ p \leq 0.05$

	Gesamtstichprobe		Gruppe A=Pindolol			Gruppe B=Cloxazolam			Gruppe C=Placebo			Gruppe D=Pindolol+Cloxazolam		
	n=47	n=36	n=11	n=8	n=12	n=12	n=9	n=12	n=12	n=9	n=12	n=12	n=10	n=12
	NA pg/ml	A pg/ml	NA	A	Cort µg%	NA	A	Cort	NA	A	Cort	NA	A	Cort
Sit. 1	M=231.7 SD= 89.5	M=48.1 SD=34.2	M=195.9 SD= 47.7	M=59.8 SD=25.9	M=16.5 SD= 7.2	M=245.6 SD=113.4	M=40.6 SD=23.1	M=11.1 SD= 5.6	M=216.6 SD= 96.7	M=42.3 SD=33.6	M=16.0 SD=10.3	M=265.9 SD= 78.8	M=50.7 SD=48.3	M=16.5 SD= 8.8
Sit. 2	242.0 91.4	56.7 36.4	213.6 60.2	58.1 16.9		255.5 140.9	48.4 23.3		229.1 82.4	47.0 34.3		267.6 55.9	71.7 52.9	
Sit. 3	237.9 78.7	49.9 29.7	216.4 43.3	51.3 19.8		230.7 92.5	45.7 27.2		225.7 94.2	42.2 21.9		277.1 65.4	59.5 43.1	
Sit. 4	255.2 88.3	48.7 28.0	222.7 55.8	49.6 21.8		270.7 118.9	47.7 24.7		239.5 97.1	40.2 25.1		285.3 60.4	56.3 37.9	
Sit. 5	254.9 92.4	52.6 31.3	223.8 62.6	55.2 20.8		259.4 134.1	52.6 27.8		252.1 92.9	41.7 24.5		281.6 61.5	60.2 45.5	
Sit. 6	249.1 86.6	69.7 41.8	227.5 78.6	82.8 23.8		236.1 111.3	66.7 37.6		243.3 83.2	67.9 56.0		287.7 64.5	63.5 45.6	
Sit. 7	253.9 98.8	58.4 41.1	242.9 128.1	77.1 42.8	15.7 7.8	244.9 110.9	51.5 38.4	10.5 5.3	246.3 87.5	46.2 35.1	16.2 10.1	280.1 70.2	60.6 47.3	15.4 8.7
Sit. 8	254.9 95.1	51.2 40.6	216.8 60.9	55.1 23.6		273 137.0	41.4 38.1		246.0 88.4	52.4 41.6		280.6 72.5	56.0 54.9	
Sit. 9	256.9 90.1	46.2 27.9	255.1 76.9	60.3 31.3		236.6 104.8	45.4 17.7		232.1 65.9	36.8 25.6		303.6 98.9	43.9 33.8	
Sit. 10	288.2 103.6	46.3 24.7	275.3 100.9	52.7 12.3	16.35 7.6	269.8 106.9	45.9 22.5	12.4 5.3	276.7 102.3	37.9 29.3	17.9 9.1	329.9 105.7	48.9 30.3	15.2 7.4
Sit. 11	272.4 93.3	51.0 29.8	275.6 94.2	62.8 29.6		260.6 107.01	51.1 23.6		262.8 94.6	48.6 34.3		290.6 85.5	43.7 32.2	
Sit. 12	252.9 94.0	46.3 27.6	248.2 77.9	48.5 24.9	14.3 6.6	245.2 102.4	37.6 19.4	11.2 4.6	239.4 92.0	41.8 31.4	16.4 8.9	278.3 63.7	56.5 32.5	14.0 5.9

1) Leistungsbezogene Aktivität
2) Allgemeine Desaktivität
3) Extraversion|Introversion
4) Allgemeines Wohlbehagen
5) Emotionale Gereiztheit
6) Angst

aufgeteilt und für jeden Bereich eine 3-faktorielle Varianzanalyse durchgeführt:

Faktor 1: 2 Stufen = männlich und weiblich
Faktor 2: 4 Stufen = Pindolol-, Cloxazolam-, Placebo-, Pindolol³ Cloxazolam-Gruppe
Faktor 3: 2 Stufen = EWL vor|nach Versuch

Dabei ergaben sich als signifikante Ergebnisse nur eine durchwegs größere allgemeine Desaktivität der Frauen ($p = 0.01$; $F=7.28$; $FG=1$) und durchschnittlich bei allen Probanden eine Verminderung der Angst nach dem Versuch ($p = 0.01$; $F=7.37$; $FG=1$)

Sodann wurden die Befindlichkeitsbereiche in Subskalen aufgeschlüsselt:

1) Leistungsbezogene Aktivität	=	Aktiviertheit
2) Allgemeine Desaktivität	=	Desaktiviertheit
		Müdigkeit
		Benommenheit
3) Extraversion|Introversion	=	Extravertiertheit
		Introvertiertheit
4) Allgemeines Wohlbehagen	=	Selbstsicherheit
		gehobene Stimmung
5) Emotionale Gereiztheit	=	Erregtheit
		Empfindlichkeit
		Ärger
6) Angst	=	Ängstlichkeit
		Deprimiertheit
		Verträumtheit

Für jede Subskala wurde wiederum eine 3-faktorielle Varianzanalyse gerechnet (Faktorenbeschreibung s. oben) Die signifikanten Ergebnisse sind in Tab.7 zusammenge-

stellt. Bei allen Probanden war nach dem Versuch eine geringere ($p < 0.001$) Empfindlichkeit und aus dem bereits erwähnten Befindensbereich Angst insbesondere eine geringere Deprimiertheit ($p \leqq 0.05$) und Verträumtheit ($p \leqq 0.05$) festzustellen als beim 1. Ausfüllen der EWL.
Janke und Debus charakterisieren die genannten Subskalen folgendermaßen:

"Empfindlichkeit

Befindensmerkmal, das engste Beziehungen zur Erregtheit zeigt ... Der von der Subskala Empfindlichkeit erfaßte Befindlichkeitsaspekt betont etwas weniger als die Subskala Erregtheit die motorische und unspezifische Seite emotionaler Labilisierung

Deprimiertheit

Befindensmerkmal, das primär die Unlustkomponente des Befindens mit breitem Bezug zu anderen Befindensmerkmalen (Desaktiviertheit, Introvertiertheit, Erregtheit) erfaßt ...

Verträumtheit

Befindensmerkmal, das in der Literatur als "gedankliche Introversion" bezeichnet wird ..."

Des weiteren ergaben sich signifikante Geschlechtsdifferenzen bei allen Subskalen des Befindlichkeitsbereiches allgemeine Desaktivität: die Frauen zeigten eine ausgeprägtere Desaktiviertheit ($p \leqq 0.01$), Müdigkeit ($p \leqq 0.01$) und Benommenheit ($p \leqq 0.05$). Bei der Subskala Introvertiertheit verfehlte die Wechselwirkung Geschlecht x EWL vor|nach Versuch knapp das 5%-Signifikanzniveau: die Introvertiertheit der Männer war nach dem Versuch geringer, die der Frauen stärker als vor dem Versuch.
Hinsichtlich der Medikamentengruppenunterschiede waren bei den Subskalen Selbstsicherheit und Benommenheit die Wechselwirkungen Gruppe x Geschlecht x EWL vor|nach Versuch signifikant ($p \leqq 0.05$).
Die folgende Aufzeichnung gibt Aufschluß über die unterschiedlichen Wirkungen:

Tab. 7 Signifikante Ergebnisse der Varianzanalyse der EWL-Subskalen

	Desaktiviertheit	Müdigkeit	Benommenheit	Introvertiertheit
Geschlecht	$p \leq 0.01$; $F = 6.87$	$p \leq 0.01$; $F = 7.41$	$p \geq 0.05$; $F = 3.92$	
Geschlecht X EWL vor/nachV				$p \geq 0.05$; $F = 3.8$
Geschlecht x Medikamentengruppen X EWL vor/nach V			$p \leq 0.05$; $F = 3.38$	
	Selbstsicherheit	Empfindlichkeit	Deprimiertheit	Verträumtheit
EWL vor/nach Versuch		$p \leq 0.001$; $F = 12.56$	$p \leq 0.05$; $F = 4.71$	$p \leq 0.05$; $F = 4.92$
Geschlecht x Medikamentengruppen x EWL vor/nach V	$p \leq 0.05$; $F = 3.07$			

Tab.8:

	Selbstsicherheit	Benommenheit
	Änderung während	des Versuchs
Pindolol ♂	↓	↑
♀	↑	↓
Cloxazolam ♂	↑	↓
♀	↓	↑
Placebo ♂	↓	—
♀	↑	↑
Kombination ♂	↑	↑
♀	↑	↑

Vor allem fällt die hinsichtlich Männer und Frauen gegensätzliche Wirkung von Cloxazolam und Pindolol auf. Während in der Pindololgruppe die Männer nach dem Versuch eine geringere Selbstsicherheit und stärkere Benommenheit empfinden, die Frauen dagegen eine größere Selbstsicherheit und geringere Benommenheit, liegen die Verhältnisse in der Cloxazolamgruppe genau umgekehrt. Männer und Frauen der Kombinationsgruppe geben nach dem Versuch sowohl eine größere Selbstsicherheit als auch eine stärkere Benommenheit an. Dies traf ebenso für die Frauen der Placebogruppe zu, die Männer gaben hier eine geringere Selbstsicherheit an, bei der Subskala Benommenheit änderten sich die Werte

im Vergleich zu Beginn des Versuches nicht.

Nach Janke Debus sind die Skalen Benommenheit und Selbstsicherheit wie folgt charakterisiert:

"Benommenheit

Befindensmerkmal, das gekennzeichnet ist durch allgemeines Unwohlsein, fehlende gedankliche Klarheit und motorische Kontrolle und das in typischer Weise nach der Verabreichung sedierender Substanzen (z.B. Alkohol, Schlafmittel) zu beobachten ist ...

Selbstsicherheit

Befindensmerkmal, das gekennzeichnet ist durch das Fehlen von Befindensbeeinträchtigungen (z.B. sorglos, unbekümmert), deshalb lustbetont, jedoch nicht mit Euphorie (Freude) verbunden ist."

Eine mündliche Befragung der Probanden, inwieweit sie eine Medikamentenwirkung auf ihr Befinden und die Reaktion auf die Stressoren verspürten, ergab keine eindeutigen gruppenspezifischen Tendenzen, einige Versuchsteilnehmer fühlten sich vor allem bei der Rechenaufgabe in ihrer Konzentration beeinträchtigt.

3.3 Geschlechtsspezifität

3.3.1. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Placebogruppe und der Gesamtstichprobe während der einzelnen Versuchssituationen

Um medikamentenunabhängige geschlechtsspezifische Unterschiede der CA- und Cortisolwerte während der 12 Versuchssituationen festzustellen, wurden zunächst 28 T-Tests (je 12 für NA und A, 4 für Cortisol) in der Placebogruppe durchgeführt, wobei jeweils die Werte der Männer mit denen der Frauen verglichen wurden. Dabei ergab sich jedoch kein signifikantes Ergebnis, ebenso bei entsprechenden T-Tests für die Katecholaminwerte der Gesamtstichprobe.

3.3.2. Signifikanztestung innerhalb der Medikamentengruppen

Zur Ermittlung geschlechtsspezifischer Medikamentenwirkungen wurden analog der Placebogruppe für die Cloxazolam-, Pindolol- und Kombinationsgruppe weitere T-Tests gerechnet. In der Kombinationsgruppe hatten bei der Variablen Noradrenalin die Frauen vor allem während der Ruhepausen, aber auch während des Rechnens signifikant niedrigere Werte als die Männer; so ist bei der Situation Anfangsruhe der NA-Mittelwert der Frauen $=NA_f=203$ pg|ml im Vgl. zum NA-Mittelwert der Männer $=NA_m=328{,}8$ pg|ml mit $p \leq 0.01$; signifikant niedriger;
Sit.Ruhe nach Zählen:$NA_f=240.6$ pg|ml; $NA_m=313.5$ pg|ml; $p \leq 0.05$; Sit. Ruhe nach Lärm:$Na_f=244.3$ pg|ml; $NA_m=318.8$ pg|ml; $p \leq 0.05$; Sit. Ruhe nach Rechnen:$NA_f=233$ pg|ml; $NA_m=327.2$ pg|ml; $p \leq 0.05$; Sit. Ruhe 3 nach Ergometer:$NA_f=236$ pg|ml; $NA_m=320$ pg|ml; $p \leq 0.05$; Sit. Rechnen:$NA_f=239.8$ pg|ml; $NA_m=335.5$ pg|ml; $p \leq 0.01$;
Bei der Variablen A ist dieser Trend ebenfalls erkennbar (s. Abb. 7), ein signifikanter Unterschied ergab sich bei der Situation Ruhe nach Rechnen ($NA_f=32$ pg|ml, $NA_m=89.2$ pg|ml; $p \leq 0.05$).
Bei der Pindololgruppe ergaben sich zwar keine signifikanten Unterschiede, jedoch zeigten auch hier (mit Ausnahme der NA-Werte nach dem Stressor Rechnen) die Frauen grundsätzlich niedrigere Katecholaminwerte. Beim Stressor Ergometer reagieren vor allem die Frauen mit einer stark verzögerten Steigerung der Noradrenalinausschüttung.
Ein allgemein niedrigeres Niveau zeigten die Frauen der Cloxazolamgruppe nur bei der Variablen Noradrenalin. Ihre Adrenalinwerte waren während der Stressoren Lärm und Rechnen sogar höher als diejenigen der Männer (signifikant bei Sit. Lärm:$NA_f=61.6$ pg|ml; $NA_m=20.7$ pg|ml; $p \leq 0.05$).
Die Variable Cortisol zeigt nur bei den Frauen der Pindololgruppe während des ganzen Versuchs eindeutig höhere Werte als bei den Männern, bei der Placebo- und Cloxazo-

lamgruppe haben die Männer zunächst niedrigere, in Sit. Ruhe 1 nach Ergometer und Sit. Ruhe 3 nach Ergometer höhere Werte. In der Kombinationsgruppe sind hinsichtlich Cortisol keine geschlechtsspezifischen Tendenzen erkennbar.

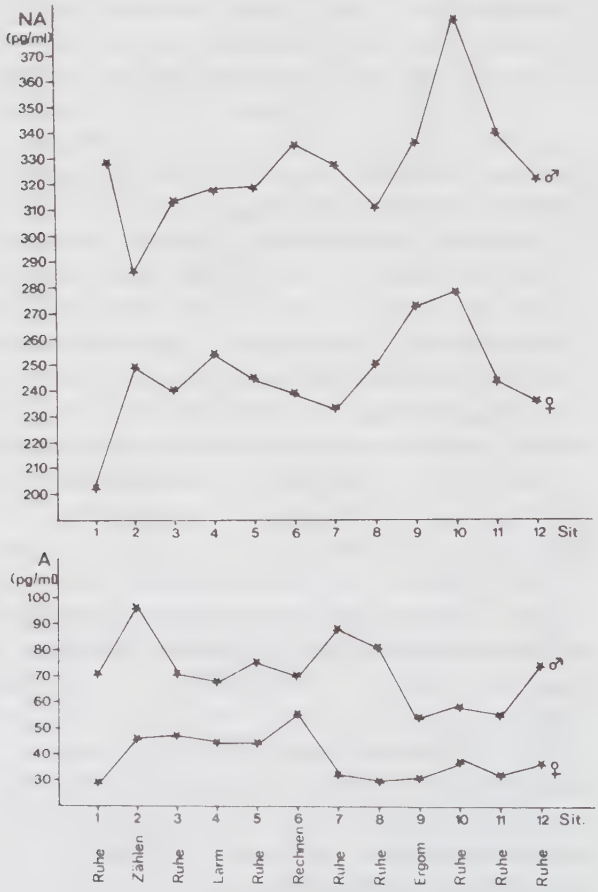


Abb.7

Mittelwertverlauf von NA und A der Kombinationsgruppe, aufgeteilt nach Männern und Frauen

3.3.3. Vergleich mit den physiologischen Variablen

Bei den physiologischen Messungen war vor allem während der Ruhesituationen bei den Männern ein stärkerer Pindololeinfluß auf die Herzfrequenz erkennbar als bei den Frauen.

3.4. Stressorinduzierte Katecholamin- und Cortisolausschüttung ohne Berücksichtigung der Medikamenteneffekte

3.4.1. Überlegungen zur Auswahl des Ruhebezugswertes

Vor einer weiterführenden Analyse der stressorinduzierten CA-Ausschüttung war grundsätzlich die Überlegung nötig, auf welchen Ruhewert man die jeweilige Stressreaktion beziehen sollte. Dazu wurden sowohl der jeweilige Anfangs- und Endruhewert als auch die Ruhewerte zwischen den einzelnen Stressoren betrachtet. Bereits in früheren Studien (19) hatte sich ergeben, daß die NA-Ruhewerte dazu tendierten, während des Versuchsverlaufs etwas anzusteigen, während die entsprechenden A-Werte wieder zum Anfangsruhewert zurückkehrten.

3.4.1.1. Placebogruppe

Um jeglichen Medikamenteneffekt auszuschließen, wurden zunächst nur die Werte der Placebogruppe betrachtet. Auch bei der vorliegenden Untersuchung war bei Noradrenalin der im Vergleich zum Anfangswert allmähliche Anstieg der Ruhewert deutlich (Anfangsruhe:NA=216.6 pg|ml; Ruhe nach Zählen:NA=225.7 pg|ml; Ruhe nach Lärm:NA=252.1 pg|ml; 1. Ruhe nach Rechnen:NA=246.3 pg|ml; 1. Ruhe nach Ergometer:NA=276.7 pg|ml; Endruhe:NA=239.4 pg|ml). Ein T-Test für abhängige Stichproben zwischen dem Anfangs- (NA=216.6 pg|ml) und Endruhewert (NA=239.4 pg|ml) ergab einen signifikanten Unterschied auf dem 1%-Niveau. Bei

A war bereits aus dem Mittelwertsverlauf keine ansteigende Tendenz erkennbar, so daß sich hier en T-Test erübrigte. (Anfangsruhe:A=42.3 pg|ml; Ruhe nach Zählen:A=42.2 pg|ml; Ruhe nach Lärm:A=41.7 pg|ml; 1. Ruhe nach Rechnen:A=46.2 pg|ml; 1. Ruhe nach Ergometer:A=37.9 pg|ml; Endruhe:A=41.8 pg|ml).
Auf Grund eines nicht eindeutigen Absolutruhewertes von NA einerseits und der unterschiedlichen Ergebnisse von NA und A andererseits, erschien es sinnvoll, die einzelnen Stressorwerte auf den jeweils unmittelbar vorausgehenden Ruhewert zu beziehen, da auf diese Weise die spezifische Wirkung der Stressoren am besten erfaßt werden kann.

3.4.2. Signifikanztestung der stressorspezifischen Reaktionen

In den Abbildungen 8 und 9 sind die Reaktionsverläufe der drei biochemischen Variablen für die Placebogruppe und die Gesamtstichprobe gegenübergestellt. Nachfolgend sollen die bei der Varianzanalyse (vgl. Abschnitt 3.1.4) signifikanten Situationseffekte näher untersucht werden.

3.4.2.1. Noradrenalin

Unter der Einwirkung der Stressoren Zählen, Lärm und Ergometer stieg der durchschnittliche NA-Wert der Placebogruppe im Vgl. zum vorhergehenden Ruhewert um 6% (Zählen, Lärm) bzw. 19% (Ergometer) an. Entsprechende T-Tests für abhängige Stichproben ergaben jedoch bei einer Signifikanzgrenze von 5% nur beim Ergometer eine signifikante NA-Erhöhung. Vor allem bei diesem Stressor tritt die Reaktion erst verzögert im nachfolgenden Ruhewert in Erscheinung, deshalb wurde der T-Test für die Situationen 9|10 (=Ergometer:NA=232.1 pg|ml|1. Ruhe nach Ergometer: NA=276.7 pg|ml; p = 0.01) berechnet. Es fällt auf, daß sich die Rechenaufgabe, die eine kognitive

Aktivität vom Probanden erfordert, im Reaktionsmuster nicht niederschlägt.

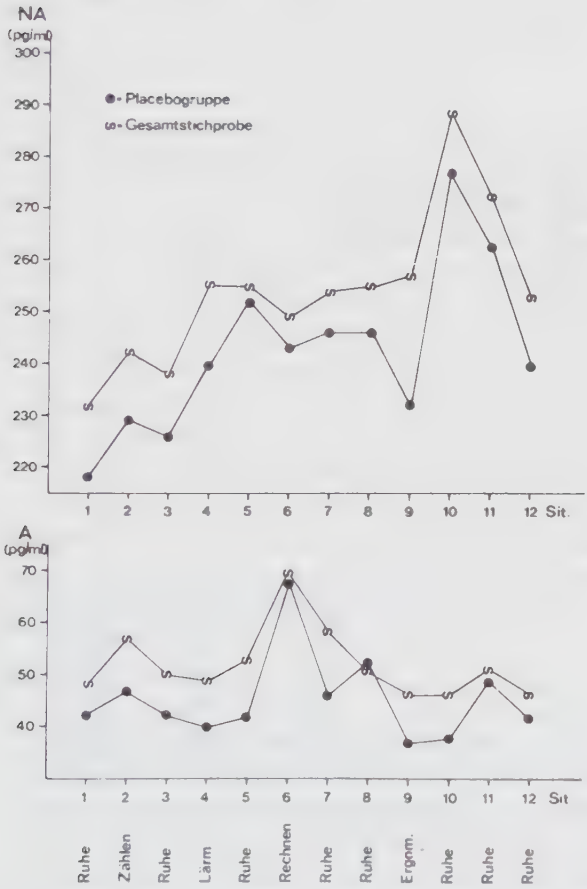


Abb.8

Mittelwertsverlauf von NA und A der Placebogruppe und der Gesamtstichprobe

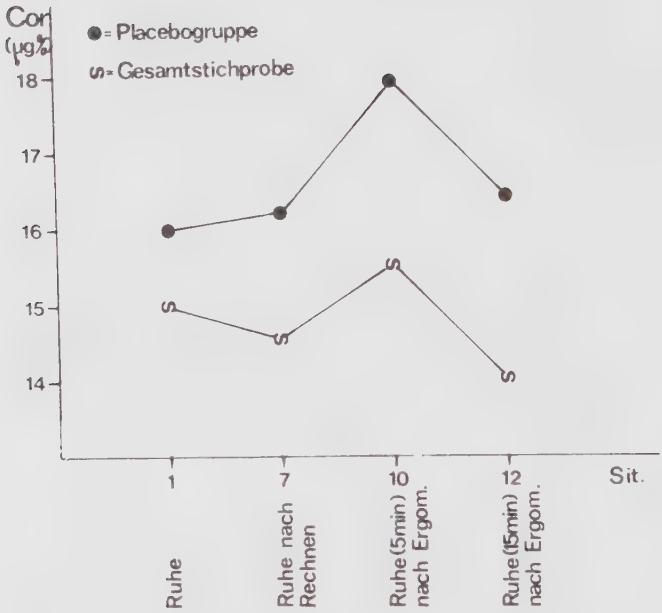


Abb.9

Mittelwertsverlauf von Cortisol der Placebogruppe und der Gesamtstichprobe

Eine analoge T-Test-Reihe für die Gesamtstichprobe ergab bei den Stressoren Lärm und Ergometer mit $p \leq 0.01$ eine signifikant gesteigerte NA-Ausschüttung, wobei hier wiederum Medikamenteneffekte nicht auszuschließen sind.

3.4.2.2. Adrenalin

Bei Adrenalin fallen vor allem die Reaktionen der Placebogruppe auf die Stressoren Zählen und Rechnen und der stark verzögerte Ergometerbelastungseffekt auf (jeweiliger Anstieg um 11%, 63% bzw. 28%). Bei den entsprechenden T-Tests wurde jedoch die 5% Signifikanzgrenze nicht erreicht. Die unerwartete Nicht-Signifikanz, vor allem des Recheneffekts, läßt sich wohl durch die große Streuung (Sit. Rechnen: A=67.9 pg|ml; SD=56.05; Sit. Ruhe vor Rechnen:A=41.7 pg|ml; SD=24.5) und durch die niedrigen Stichprobenanzahlen erklären. Der rein passiv zu ertragende Lärm bewirkte keine auffallende Änderung des Adrenalinmittelwertes.
Bei den entsprechenden T-Tests für die Gesamtstichprobe waren die Reaktionen auf die kognitiven Aufgaben Zählen ($p \leq 0.05$) und Rechnen ($p \leq 0.01$) signifikant.

3.4.2.3. Cortisol

Bei Cortisol läßt sich wegen seiner langen Latenzzeit (51) schwer die stressorinduzierte Reaktion diskutieren. Entgegen früheren Untersuchungen (51), in denen Cortisol während der Stressoreinwirkung bestimmt wurde, werden hier die Ruhewerte nach Rechnen und Ergometer betrachtet, da sie wohl treffender die Streßreaktion wiedergeben.
Der Mittelwertsverlauf der Abb.9 läßt nur auf eine vermehrte Ausschüttung beim Ergometer schließen, deren Signifikanz die durchgeführten T-Tests (s. Tab.8) für die Placebogruppe und die Gesamtstichprobe belegen (z.B.

Placebogruppe:

Tab.8: Signifikanztestung der stressorspezifischen Reaktionen

NA	T-Test Lärm|Ruhe vor Lärm	T-Test 1. Ruhe nach Ergometer| Ergometer
Placebogruppe		$p \leq 0.01$
Gesamtstichprobe	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.01$
A	T-Test Zählen|Anfangsruhe	T-Test Rechnen|Ruhe vor Rechnen
Placebogruppe		
Gesamtstichprobe	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$
Cortisol	T-Test 1. Ruhe nach Ergometer|Ruhe nach Rechnen	T-Test 3. Ruhe nach Ergometer| 1. Ruhe nach Ergometer
Placebogruppe		$p \leq 0.01$
Gesamtstichprobe	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$

Sit. 1. Ruhe nach Ergometer:Cort.=17.9 ug%|Sit. 3. Ruhe nach Ergometer:Cort.=16.4 ug%; $p \leq 0.01$)

Tab.10 faßt die Ergebnisse der Signifikanztests auf stresscrinduzierte Reaktionen zusammen.

3.4.3. Noradrenalin|Adrenalin-Quotient in Abhängigkeit der Belastung

Der Mittelwertsverlauf zeigt während der Situationen

Lärm (Placebogruppe: $\frac{28.4\ pg|ml}{1.5\ pg|ml} = 17.6$) und Ergometer

(Placebogruppe: $\frac{44.6\ pg|ml}{11.8\ pg|ml} = 3.7$) einen besonders hohen, während der Rechenaufgabe, die eine große Anforderung an den Probanden stellt, einen auffallend niedrigen NA|A-

Quotienten (Placebogruppe: $\frac{3.0\ pg|ml}{26.2\ pg|ml} = 0.1$), wobei zur Berechnung des NA|A-Quotienten als relative NA-bzw. A-Werte die Differenzen zwischen Reaktionsspitze unter Stressoreinwirkung und vorausgehendem Wert verwendet wurden.

3.5. Vergleich der einzelnen Medikamentengruppen

3.5.1. Ruheausgangswert

Bei Betrachtung der Mittelwertskurven der vier Medikamentengruppen in den Abb. 10 und 11 überrascht zunächst das sowohl hinsichtlich der Gruppen als auch der Variablen differierende Ausgangsniveau. Beim Parameter NA zeigen die Gruppen, denen Cloxazolam allein oder in Kombination mit Pindolol appliziert wurde, einen signifikant höheren Ausgangswert als die Non-Clox-Gruppen (T-Test für unabhängige Stichproben: NA-Clox-Gruppen=255.8 pg|ml|NA-Non-Clox-Gruppen=206.7 pg|ml; $p \leq 0.05$). Im Gegensatz dazu gehen bei Adrenalin die Pindololgruppen von einem durchschnittlich höheren Ruhewert aus. Bei Cortisol liegen die Werte der Cloxazolam-Gruppe sowohl zu Beginn als auch im weiteren Verlauf des Versuchs niedriger als in den restlichen Gruppen (signifikant in Sit.1=Anfangsruhe und Sit.7=1. Ruhe nach Rechnen mit je $p \leq 0.05$).

3.5.2. Niveau der Anfangs- und Endruhewerte

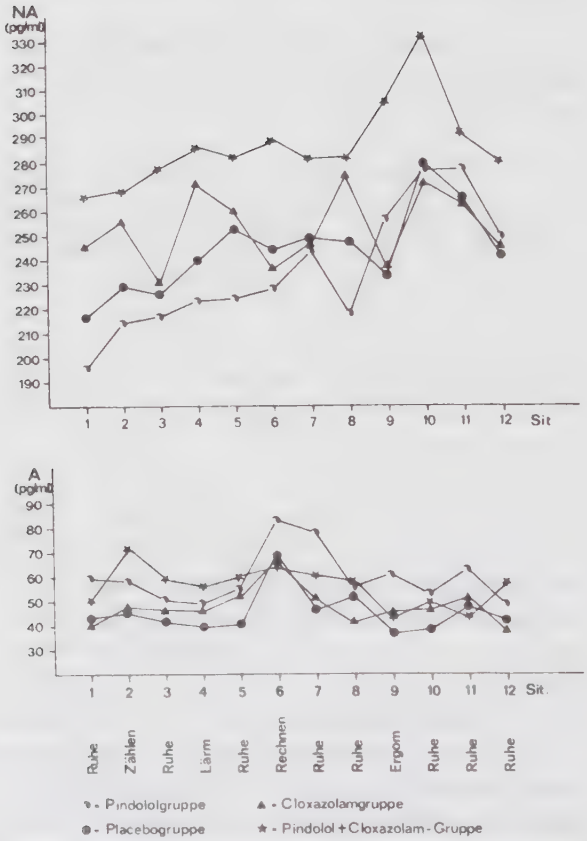


Abb.10

Mittelwertsverlauf von NA und A der vier Medikamentengruppen

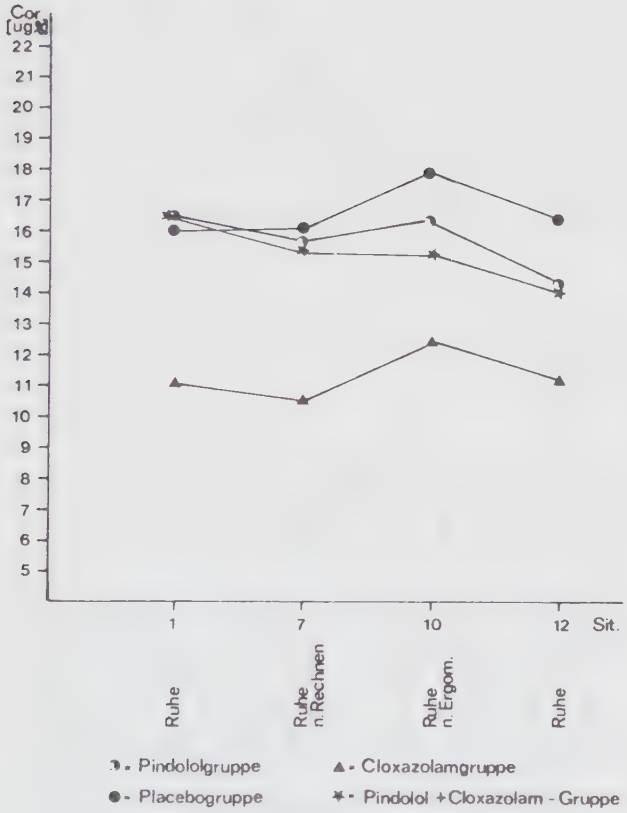


Abb.11

Mittelwertsverlauf von Cortisol der vier Medikamentengruppen

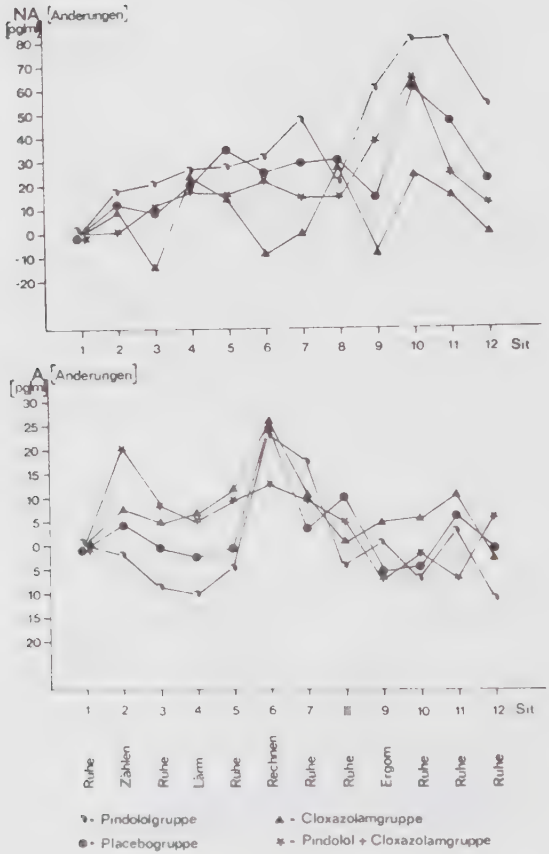


Abb.12

Relativer Mittelwertsverlauf von NA und A, bezogen auf einen jeweils gemeinsamen Anfangswert 0, der vier Medikamentengruppen

In Abschnitt 3.4.1. wurde bereits der im Gegensatz zu A stehende langsame Anstieg der NA-Ruhewerte während des Versuchsablaufes konstatiert. Im Hinblick auf die vier Medikamentengruppen zeigt sich, daß dieser Anstieg nur für die Placebogruppe und die Pindololgruppe zutrifft (vgl. Abb. 12), die sich hierin signifikant von den beiden anderen Gruppen unterscheiden (T-Test:Clox|Komb-Gruppe gegen Pind|Plac-Gruppe; Daten:NA-Wertdiff. Endruhe minus Anfangsruhe:NA=6 pg|ml bzw. NA=36.9 pg|ml; $p \leq 0.05$). Ähnliche gruppendifferente Tendenzen zeichnen sich auch bei den physiologischen Variablen Pulswellengeschwindigkeit, Herzfrequenz, Hautleitreaktion und Hautleitwert ab.

Abb. 12 verdeutlicht obiges Ergebnis dadurch, daß hier sämtliche Blutentnahmesituationen auf einen gemeinsamen Anfangswert 0 bezogen sind.

3.5.3. Signifikanztestung von gruppenspezifischen Situationsunterschieden

Das Ergebnis der Varianzanalyse deutete für Noradrenalin bereits eine unterschiedliche Medikamentenwirkung auf die stressorinduzierte Ausschüttung an. Um signifikante Niveauunterschiede der Gruppen während der zwölf Situationen zu ermitteln, wurde eine Reihe von T-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt, die lediglich bei der Variablen Noradrenalin ein signifikant niedrigeres Niveau der Pindololgruppe als dasjenige der Kombinationsgruppe bei den Situationen Zählen (T-Test für unabhängige Stichproben:Pind-Gruppe NA=213.6 pg|ml|Komb-Gruppe NA=267.6 pg|ml; $p \leq 0.05$); Ruhe nach Zählen (T-Test:Pind-G. NA=216.4 pg|ml|Komb-G.NA=277.1 pg|ml; $p \leq 0.05$); Lärm (T-Test:Pind-G.NA=222.7 pg|ml|Komb-G.NA=285.3 pg|ml; $p \leq 0.05$); Ruhe nach Lärm (T-Test: Pind-G.NA=223.8 pg|ml|Komb-G.NA=281.6 pg|ml; $p \leq 0.05$);

Rechnen (T-Test:Pind-G.NA=227.5 pg|ml|Komb-G.NA=287.7 pg|ml; $p \leq 0.05$); 2. Ruhe nach Rechnen (T-Test:Pind-G.NA= 216.9 pg|ml|Komb-G.NA=280.6 pg|ml; $p \leq 0.05$) ergaben. Bei den physiologischen Messungen der Herzfrequenz und der Pulswellengeschwindigkeit hingegen zeigten sowohl die Pindololgruppe als auch die Kombinationsgruppe ein allgemein niedrigeres Niveau.

3.6. Analyse der spezifischen Medikamentenwirkungen

3.6.1. Blockade der ß-Rezeptoren

Bei der Pindololgruppe interessierte vor allem, wie sich eine Blockade der ß-Rezeptoren auf die CA-Ausschüttung während psychischer und physischer Stressoren auswirkt.

3.6.1.1. Wirkung auf Noradrenalin

Obwohl die Pindololgruppe im Vergleich zu den restlichen Gruppen das niedrigste NA-Niveau zeigt (vgl. Abb.10 und Abschnitt 3.5.1.), wird bei Betrachtung der Abb.12 eine starke Reagibilität während der Belastungssituationen sichtbar. Besonders die Stressoren Zählen, Rechnen und Ergometer bewirken ein z.T. stark verzögerte NA-Ausschüttung von 9%, 8.5% bzw. 27%, die größer als die der Placebogruppe (5.7%, 1.2% bzw. 19.2%) ist. Statistisch signifikant erhöht war die NA-Ausschüttung während der Ergometerbelastung:T-Test Sit.2 Ruhe nach Ergometer NA=275.6 pg|ml|Sit.Ruhe vor Ergometer NA= 216.9 pg|ml; $p \leq 0.01$). Im Vergleich zur Placebogruppe scheint die NA-Ausschüttung nur auf den psychischen Stressor Lärm hin erniedrigt. Besondere Beachtung verdient die Situation Ergometer. Hier reagieren die Pindolol- und die Kombinationsgruppe mit einem sofortigen, jedoch besonders unter Pindololeinfluß langsamen Anstieg, der sich im Vergleich zur Placebo- und Cloxazolamgruppe als signifi-

kant erwies (T-Test:Differenz NA während Ergometerbelastung minus Ruhe vor Ergometerbelastung Pind-Gruppen=30.3 pg|ml|Non-Pind-Gruppen= -25.2 pg|ml; $p \leq 0.0001$). Die Werte der Pindololgruppe liegen auch bei der letzten Blutentnahme noch signifikant höher als in Situation 8=Ruhe vor Ergometerbelastung ($p \leq 0.05$).

3.6.1.2. Wirkung auf Adrenalin

Aus Abb. 10 ist ein hohes Situations- und Ruheniveau der Pindololgruppe ersichtlich. Bei Betrachtung der relativen Reaktionswerte (vgl. Abb. 12) weist die Pindololgruppe jedoch die niedrigsten Zwischenruhewerte auf und reagiert während der Stressoren Zählen und Lärm mit einer auffallend niedrigeren A-Ausschüttung als die übrigen Gruppen. Während der Rechenaufgabe, dem besonderen A-Indikator, erreicht die Pindololgruppe in einem raschen, im Vgl. zur Sit.5=Ruhe vor Rechnen signifikanten (T-Test:Sit.Ruhe vor Rechnen:A=55.2 pg|ml|Sit.-Rechnen:A=82.9 pg|ml; $p \leq 0.01$) Anstieg nahezu das relative Niveau der Placebogruppe und sinkt während der Ruhepause verzögert ab. Dieser retardierte Rückgang situativ stark erhöhter Werte zeigt sich somit während physischer und psychischer Stressoren.

3.6.1.3. Vergleich mit der Wirkung auf die physiologischen Variablen

Grundsätzlich verhinderte hier Pindolol sowohl in Ruhe als auch während Belastung einen Anstieg der Herzfrequenz und der Pulswellengeschwindigkeit und zwar während der Rechenaufgabe auffallender als während des Ergometers. Hinsichtlich des verzögerten Abfalls nach streßinduzierter Reaktion scheint besonders bei der Variablen Pulswellengeschwindigkeit eine Parallelität gegeben.

3.6.2. Anxiolytische Wirkung von Cloxazolam

Unter dem Einfluß des Tranquilizers Cloxazolam sollen die psychischen Stressoren betrachtet werden, da besonders sie Angst und Unsicherheit auslösend wirken.

3.6.2.1. Wirkung auf Noradrenalin

Hier fällt das niedrige Ruheniveau auf (Abb. 12), das im Vergleich zu den anderen Gruppen besonders deutlich zwischen den Belastungssituationen immer wieder erreicht wird. Trotz hoher Belastungsspitzen (während des Stressors Zählen Anstieg des NA-Wertes um 4%, während Lärm um 17.3%, während Rechnen um 15.6%, während Ergometer um 14%), die bei den Stressoren Lärm und Rechnen statistisch signifikante T-Test-Ergebnisse zeigen (Sit.Lärm:NA=270.7 pg|ml|Sit.Ruhe vor Lärm:NA=230.7 pg|ml; $p \leq 0.05$ bzw. Sit.2.Ruhe nach Rechnen NA=273 pg|ml|Sit.Rechnen NA=236.2 pg|ml; $p \leq 0.05$), liegt die Cloxazolamgruppe bezogen auf einen gemeinsamen Anfangsruhewert niedriger als die Placebogruppe. Auf die Rechenaufgabe hin reagiert sie auffallend verzögert und erreicht ihre Belastungsspitze erst 6 min. nach Stressoreinwirkung.
So scheint zwar Cloxazolam die erhöhte NA-Ausschüttung während kurzer Belastungen nicht verhindern zu können, jedoch zur schnellen Überwindung eines Stressors beizutragen.

3.6.2.2. Wirkung auf Adrenalin

Ausgehend von der Annahme, daß A ein Indikator für Angst und Unsicherheit ist, würde man bei einer wirksamen Cloxazolamapplikation bei dieser Variablen besonders niedrige Werte erwarten. Den Abb. 10 und 12 zufolge kam eine derartige Wirkung in der vorliegenden Studie nicht zum Ausdruck. Die Cloxazolamgruppe liegt mit ihren Wer-

ten während sämtlicher Belastungssituationen höher bzw. auf dem gleichen Niveau wie die Placebogruppe; während der Lärmeinwirkung zeichnet sich im Gegensatz zur Placebogruppe sogar eine ansteigende Tendenz ab (Clox-Gruppe Sit.Ruhe vor Lärm:A=45.7 pg|ml; Sit.Ruhe nach Lärm:A=52.6 pg|ml; Placebogruppe entsprechende A-Werte: 42.2 pg|ml bzw. 41.7 pg|ml). Jedoch gilt auch hier, mit Ausnahme der Lärmbelastung wie für Noradrenalin, daß die Cloxazolamgruppe immer wieder ihren Anfangsruhewert zwischen den Stressoren erreicht.

3.6.2.3. Wirkung auf Cortisol

Bei der Variablen Cortisol hebt sich die Cloxazolamgruppe mit ihren besonders niedrigen Absolutwerten von den übrigen Gruppen ab. Abb. 11 zeigt die jeweiligen gemessenen Werte. Bei der Anfangsruhe und der Ruhe nach der Rechenaufgabe ist der Cortisolspiegel bei der Cloxazolamgruppe signifikant niedriger als in den übrigen Gruppen ($p \leq 0.05$). Der Verlauf der Cortisolwerte während des Versuchs weist bei den einzelnen Medikamentengruppen keine auffallenden Differenzen auf.

3.6.2.4. Vergleich mit der Wirkung auf die physiologischen Variablen

Die niedrigen Zwischenruhewerte unter Cloxazolameinfluß wurden besonders bei der Pulswellengeschwindigkeit deutlich. Im übrigen zeichnet sich bei den physiologischen Variablen Hautleitwert und Hautleitreaktion eine eindeutigere anxiolytische Cloxazolamwirkung besonders während des passiv zu ertragenden Stressors Lärm ab.

3.6.3. Effekte einer Kombination von Cloxazolam und Pindolol

Bei dieser Gruppe sollte vor allem untersucht werden, ob

die Kombination von Pindolol und Cloxazolam lediglich einen sich ergänzenden oder additiven Effekt oder darüber hinaus Wirkungen zeigt.

3.6.3.1. Wirkung auf Noradrenalin

Die Kombinationsgruppe zeigt zwar in Abb.10 über den gesamten Versuch hinweg das höchste NA-Niveau, was aber wohl nur der hohe Ausgangswert bedingt (vgl. Abb. 12). Geht man in Abb. 12 von einem gemeinsamen Anfangsruhewert aus, scheint während der psychischen Belastungssituationen die Pindololkomponente dergestalt wirksam zu werden, daß im Vergleich zur Cloxazolamgruppe insgesamt niedrigere Belastungsspitzen vorliegen (während des Stressors Zählen Anstieg des NA-Wertes um 0.6%, während Lärm um 2.9%, während Rechnen um 2.2%, während Ergometer um 17.6%), die Zwischenruhewerte etwas ansteigen. Während des physischen Stressors Ergometer zeigt die Kombinationsgruppe ebenso wie die Pindololgruppe einen sofortigen langsamen NA-Anstieg.
Der schnelle Abfall nach der Belastungsspitze während dieser Situation tritt in keiner anderen Gruppe so deutlich hervor (z.B. T-Test:Komb-Gruppe gegen Pind|Clox-Gruppe; Daten:Sit.2.Ruhe nach Ergometer minus 1.Ruhe nach Ergometer:NA=-39.27 pg|ml gegen NA=-4.65 pg|ml; $p \leq 0.05$). Auffallend ist außerdem der im Gegensatz zu allen anderen Gruppen stehende sofortige kurze Noradrenalinanstieg während der Rechenaufgabe.
Die Cloxazolamkomponente scheint besonders am Ende des Versuchs wirksam zu werden, als die Kombinationsgruppe nahezu ihren Anfangswert erreicht. (Sit.Anfangsruhe NA= 265.9 pg|ml; Sit.Endruhe NA=278.3 pg|ml).

3.6.3.2. Wirkung auf Adrenalin

Bei der Variablen A (vgl. Abb. 12) fällt der hohe An-

stieg während des Zählens (signifikant höher als bei den restlichen Gruppen:T-Test:Komb-Gruppe gegen restliche Versuchspersonen; Daten:Sit.Zählen minus Sit.Ruhe vor Zählen:A=20.9 pg|ml gegen A=3.8 pg|ml; $p \leq 0.05$) und die geringe Reaktion während der Rechenaufgabe und des Ergometers auf. Nach der Rechenaufgabe sticht das im Vergleich zur Pindolol- und Cloxazolamgruppe signifikant langsamere Absinken zum Ruhewert ins Auge (T-Test:Komb-Gruppe gegen Pind|Clox-Gruppe; Daten:Sit. 2.Ruhe nach Rechnen minus Sit.Rechnen:A=-7.5 pg|ml gegen A=-26.5 pg|ml; $p \leq 0.01$). Bemerkenswert scheint auch der Anstieg des Endruhewertes im Gegensatz zu allen anderen Gruppen (Sit.2.Ruhe nach Ergometer A=43.7 pg|ml; Sit. 3.Ruhe nach Ergometer A=56.5 pg|ml).

3.6.3.3. Vergleich mit der Wirkung auf die physiologischen Variablen

Bei den physiologischen Werten wurde lediglich bei der Variablen Hautleitwert ein additiver Effekt der Kombination sichtbar. Der rasche Abfall nach der Ergometerbelastung kommt in der Herzfrequenz etwas zum Ausdruck.

3.7. Korrelationen

Ein ausführliches Korrelationsprogramm, wobei innerhalb der 4 Medikamentengruppen jede Variable (Noradrenalin =NA, Adrenalin=A, Herzfrequenz=HFQ, Pulswellengeschwindigkeit=PWG, Hautleitreaktion=HLR, Hautleitwert=HLW) mit jeder Variablen in jeder der 12 Situationen korreliert wurde, diente zur Analyse von Übereinstimmungen in der Reaktionsweise der verschiedenen Meßgrößen. Dabei wurden die bei den 12 Blutentnahmesituationen gewonnenen biochemischen Werte den jeweils 1 min. vorher registrierten physiologischen Werten gegenübergestellt, um die verzögerte Reaktion der CA entsprechend zu berücksichti-

gen.
Signifikante Korrelationen der einzelnen Gruppen wurden des weiteren auf ihre intraindividuelle Gültigkeit geprüft.

3.7.1. Korrelationen zwischen NA und A

NA zeigte bei allen Versuchspersonen eine hohe intraindividuelle Stabilität über die 12 Situationen hinweg, die bei A nur angedeutet zu erkennen ist.
Die Korrelationen zwischen NA und A waren in allen Gruppen gering.
Lediglich in der Placebogruppe war bei den Ruhewerten und beim Stressor Ergometer die Tendenz zu Korrelationen vorhanden und in der Cloxazolamgruppe korrelierten die NA-Stressorwerte (Zählen, Lärm, Rechnen) vor allem mit dem A-Rechenwert.

3.7.2. Korrelationen zwischen den biochemischen und den physiologischen Variablen

3.7.2.1. NA, A|cardiovaskuläre Parameter

Auf Grund früherer Studien (19) wurde in der Placebogruppe zwischen den Variablen NA, A und HFQ vor allem während Streßsituationen eine hohe Korrelation erwartet. In der vorliegenden Studie erwiesen sich signifikant positive Korrelationen zwischen der HFQ beim Ergometer und NA-Werten beim Rechnen (r=0.499) Abb. 13. Außerdem stimmten hohe HFQ-Endruhewerte mit hohen NA-Werten während des ganzen Versuchs überein. Positive Korrelationen bestehen auch zwischen NA und PWG während Belastung, so während des Stimulus Lärm (r=0.692) Abb.14.

In der Kombinationsgruppe korrelieren NA und HFQ negativ, deutlich beim 1. Ruhewert und während Ergometer

(r=-0.588).

3.7.2.2. NA, A|Orientierungsreaktionen

Zwischen NA und HLW waren sowohl in der Pindololgruppe als auch in der Kombinationsgruppe viele signifikante Korrelationen nachweisbar, bei der Pindololgruppe während Lärm und Rechnen (r=0.526 bzw. r=0.595), bei der Kombinationsgruppe in Streß- und Ruhesituationen (z.B. Rechnen r=0.504; Ruhe nach Ergometer r=0.730)
A und HLR bzw. A und HLW korrelierten in der Pindololgruppe während des ganzen Versuchs positiv (z.B. Lärm r=0.877). In der Cloxazolamgruppe stimmten vor allem die A-Anfangswerte mit den HLR- bzw. HLW-Ruhewerten überein.

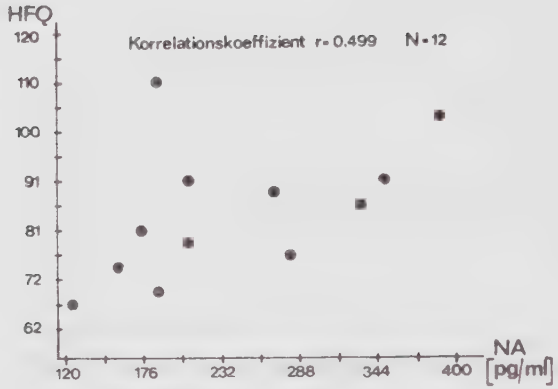


Abb.13 Korrelation zwischen der HFQ während Ergometer und NA während Rechnen in der Placebogruppe

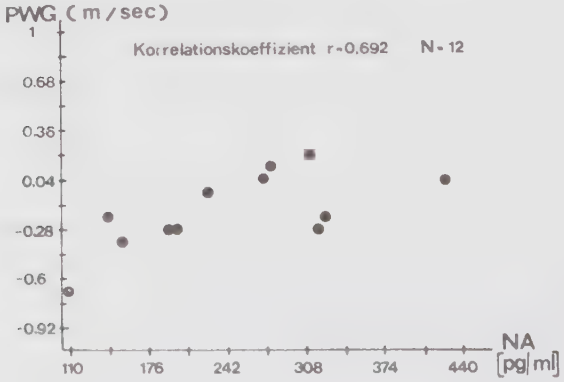


Abb.14 Korrelation zwischen der PWG und NA während Lärm in der Placebogruppe

4. DISKUSSION

4.1. Medikamentenwirkung auf das aktuelle Befinden

Die Auswertung der EWL erbrachte hinsichtlich unterschiedlicher Medikamentenwirkung auf die Befindlichkeit der Probanden keine aussagekräftigen Ergebnisse. Der Versuch, ein Zunehmen der Benommenheit bei den Probanden der Kombinationsgruppe als Sedierungs-Summations-Effekt von ß-Blocker und Benzodiazepinen zu deuten, wird durch den gleichen Effekt bei den Frauen der Placebogruppe in Frage gestellt.
Die erste Befindlichkeitseinschätzung wurde unmittelbar nach der Tabletteneinnahme durchgeführt, die zweite nach Beendigung des Experiments. Eine Abnahme der Angst nach der gesamten Belastungsdauer bei allen Medikamentengruppen ist wohl auf eine allgemeine Entspannung und Gelöstheit zurückzuführen. Zur Erfassung einer speziellen Medikamentenwirkung sollte in weiteren Studien eine dritte Befindlichkeitseinschätzung kurz vor dem Belastungsexperiment aufgenommen werden (7).

4.2. Geschlechtsspezifische Unterschiede in den Medikamentengruppen auf subjektiver und objektiver Basis

Analog zu (51) ergaben sich sowohl bei den CA als auch bei Cortisol in der Placebogruppe keine statistisch signifikanten geschlechtlichen Unterschiede hinsichtlich Ruhewerten und Streßreaktionen. Entsprechende signifikante Unterschiede in den unter Benzodiazepin- bzw. ß-Blocker-Einfluß stehenden Probandengruppen weisen somit auf einen medikamentenspezifischen Effekt hin. Ausgehend von einer reaktiven CA-Erhöhung unter ß-Blockade kann das signifikant höhere NA-Niveau (tendenziös auch bei A vorhanden) während der Ruhepausen und dem Stressor Rechnen im Zusammenhang mit einer deutli-

cheren HFQ-Senkung bei den Männern der Pindololgruppen durch eine höhere betaadrenerge Grundaktivität bzw. Reagibilität derselben bedingt sein. Der signifikante Unterschied gerade beim Stressor Rechnen stimmt überein mit der Feststellung eines höheren Aktivierungsniveaus der Männer bei cognitiven Stimuli von MÜLLER (51).
Die hinsichtlich Männer und Frauen gegensätzlichen Ergebnisse der aktuellen Befindenskomponenten Benommenheit und Selbstsicherheit im Verlauf des Experiments - Männer zunehmende Benommenheit und abnehmende Selbstsicherheit- unterstützen zwar den Eindruck eines stärkeren Pindololeinflusses auf die Männer, sind jedoch vermutlich wegen Überlagerung mehrerer Einflüsse auf die Befindlichkeit nur bedingt aussagekräftig (vgl. Abschnitt 4.1).
Sowohl in der subjektiven Beurteilung als auch in der A-Sekretion wird bei den Frauen der Clox-Gruppe eine besondere Belastung durch den Stressor Lärm ersichtlich. Die Frauen aller Gruppen beurteilen diesen Stimulus signifikant bedrohlicher und haben während seiner Einwirkung in der Clox-Gruppe signifikant höhere Adrenalinwerte, was auf eine stärkere Reagibilität der Frauen auf passiv zu ertragende Stimuli und in unserer Studie hierfür auf eine eventuell zu niedrig dosierte Cloxazolam-Gabe hindeutet.

4.3. Verlauf der Ruhewerte

Wie die Mittelwertverlaufskurven der CA in der Placebogruppe zeigen, genügen bei der Variablen NA im Gegensatz zu A auch 8-minütige Pausen zwischen den Stressoren nicht, um wieder vergleichbare Ruhewerte zu erreichen. Der NA-Endruhewert ist sogar nach einer 15-minütigen Pause noch signifikant höher als der Anfangsruhewert. Wie aus anderen Experimenten hervorgeht (16,37), läßt sich dieses Ergebnis möglicherweise mit einer längeren Halbwertszeit von NA erklären. Vermutlich spielt zudem

ein steigendes Aktivierungsniveau durch Darbietung mehrerer Stressoren in einer Sitzung eine Rolle. Im Sinne LEVIS' kann auch Eustreß - in unserer Studie die Freude über das Versuchsende - eine erhöhte NA-Ausschüttung bewirken (63).
Beachtenswert bleibt der signifikant unterschiedliche Verlauf der Ruhewerte in den Medikamentengruppen. Die Ergebnisse in der Placebogruppe stimmen nur mit der Pindololgruppe überein. Die Cloxazolamgruppen erreichen gegen Versuchsende ihre NA-Ausgangswerte. Die Frage, inwieweit Cloxazolam hier direkt oder indirekt auf das noradrenerge System einwirkt, muß offen bleiben.

4.4. Neurochemische Reaktionsmuster in den Belastungssituationen

Ausgehend von der Forderung FUNKENSTEINS (26), NA gelte vor allem als Indikator für Aktivität, Aggressivität und emotionale Entfaltung, würde man für die Placebogruppe besonders während der aktiv zu bewältigenden Aufgabe Rechnen eine erhöhte Reagibilität dieser Variablen erwarten. Eine signifikant vermehrte Ausschüttung ergab sich jedoch nur nach dem Stressor Ergometer, die wohl - ebenso wie eine NA-Reaktion nach dem Stressor Zählen - als Ausdruck einer rein physisch ausgelösten Aktivierung des sympathischen Nervensystems anzusehen ist. Diese Annahme wird unterstützt durch die subjektive Einschätzung des Ergometertretens als der angenehmste Stressor. Auffallend ist die NA-Reagibilität während des Stressors Lärm, bei dem als passiv zu ertragenden, angstauslösenden und subjektiv besonders unangenehmen und bedrohlich eingeschätzten Stimulus in Anlehnung an andere Untersucher (26, 19) besonders eine gesteigerte A-Ausschüttung zu erwarten war.
Bei den physiologischen Variablen unterschieden sich die Reaktionen während dieses Stressors auch erwartungsgemäß

von den übrigen Stimuli durch fehlende cardiovaskuläre Reaktionen und verstärkte Orientierungsreaktionen wie erhöhte Hautleitreaktion und erhöhten Hautleitwert. Eine vermehrte NA-Reaktion kann man im Sinne einer gesteigerten inneren Anspannung und Aktivierung, hervorgerufen durch das Gefühl des hilflosen Ausgeliefertseins, sehen.

Eine erhöhte A-Reagibilität ergab sich vor allem während des Stressors Rechnen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen (6, 19). Die alleinige A-Reaktion während dieses Stressors und der damit verbundene relativ hohe NA|A-Quotient (19) weisen wohl darauf hin, wie sehr die Komponente Versagensangst im Vordergrund steht. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Feststellung FRANKENHÄUSERS einer geringen NA-Reagibilität auf Reize mit hohem Anforderungscharakter, wie z.B. geistige Anstrengung (22). Die subjektive Einschätzung der Rechenaufgabe als besonders anstrengender und unangenhem - signifikant anstrengender als das Ergometer - läßt auf eine hohe psychische Belastung schließen. Bemerkenswert bleibt die stark verzögerte Reaktion der CA nach dem physischen Stressor Ergometer.
In Anlehnung an frühere Studien (51), in denen infolge der langen Cortisollatenzzeit eine Serumwertbestimmung erst einige Minuten nach Stressoreinwirkung gefordert wird, wurde in der vorliegenden Untersuchung der Cortisolwert während der Ruhepausen, nämlich 7 min. nach Rechenbeginn bzw. 9 min. nach Beginn des Ergometertretens bestimmt. Obwohl man eine Aktivierung des Streßhormons vor allem nach dem psychischen Stressor Rechnen erwartete (30), ergab sich ein signifikanter Anstieg nur nach dem physischen Stressor Ergometer. Möglicherweise ist dieses Ergebnis bedingt durch das längere Zeitintervall, das bis zur Blutentnahme nach dem Ergometertreten verstrich und präzisiert die Cortisollatenzzeit. Der Anstieg des Cortisolwertes nach dem letzten Stressor, im

Hinblick auf den Versuchsablauf, also nach längerer Streßeinwirkung, kann aber auch das Stadium des Allgemeinen Adaptationssyndroms nach SELYE anzeigen. In diesem Stadium steht die Bildung von Corticosteroiden im Vordergrund (53).

4.5. Vergleich der Ruheausgangswerte in den Medikamentengruppen

Die sowohl hinsichtlich Variablen als auch Medikamentengruppen differierenden Ruheausgangswerte lassen bei der vorliegenden Versuchsanordnung die Frage offen, ob die einzelnen Medikamente die Katecholamine in Ruhe und NA und A ev. in unterschiedlicher Weise beeinflussen.
In weiteren Studien sollte ein Ruhevergleichswert von NA und A vor Tabletteneinnahme bestimmt werden. Zur Diskussion einer medikamentenspezifischen differenten Wirkung auf NA und A müßte in einer Placebogruppe die interindividuelle Interkorrelation der beiden Variablen geprüft werden.

4.6.1. Beeinflussung der biochemischen Streßreaktionsmuster durch Pindolol

In der Pindololgruppe sollen vor allem die Reaktionen während der Situationen Rechnen als aktiv zu bewältigende, kognitive Aufgabe und Ergometer bzw. Zählen als rein physische Stressoren diskutiert werden.

4.6.1.1. Noradrenalin

Ein Intervenieren von Pindolol und NA wurde hierbei besonders erwartet, da während dieser Stressoren das kardiovaskuläre und damit sympathische System besonders aktiviert werden sollte und NA als direkte Überträgersubstanz der sympathischen Nervenendigungen kompetitiv

von Pindolol von den ß-Rezeptoren verdrängt wird.
Eine während Zählen, Rechnen und Ergometertreten erhöhte, z.T. verzögerte NA-Ausschüttung besonders in der Pindololgruppe weist auf einen erhöhten Sympathikustonus während dieser Stimuli hin. Auffallend ist die fehlende NA-Reaktion in der Pindolol-Gruppe im Gegensatz zu allen anderen Gruppen während des passiv zu ertragenden Lärms.
Die Ergebnisse einer erhöhten NA-Serumkonzentration unter Stressoreinwirkung nach Pindololgabe stehen nicht im Einklang mit Untersuchungen von BRISSE, TRAP-JENSEN und PALM, die Pindolol eine Sonderstellung unter den ß-Blockern zuschreiben, da es nach ihren Untersuchungen eine CA-Ausschüttung während Streß zu verhindern vermag (9, 10, 72, 55). Von den genannten Untersuchern wurden jedoch die Blutentnahmezeitpunkte für die CA-Serumbestimmungen z.T. nicht eindeutig angegeben (72, 55) z.T. zu spät nach Stressoreinwirkung angesetzt, um Belastungsspitzen zu erfassen (9,10). BRISSE gibt als Erklärungsmöglichkeit seiner Ergebnisse die "intrinsic-adrenerge" Wirkung von Pindolol im Gegensatz zu bisher geprüften ß-Blockern an und damit - unter der Annahme einer Beteiligung von ß-Rezeptoren am Katecholaminabbau - eine höhere NA-Clearence (10). Diese Theorie zeigt die Notwendigkeit zeitlich engmaschig gewonnener Serumproben, um eine ev. erhöhte NA-Ausschüttung erkennen zu können. Des weiteren erschwert die Stressorenauswahl einen Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. BRISSE prüft Pindolol nur während einer unter Lokalanästhesie durchgeführten, als psychischen Stressor bezeichneten Zahnoperation. Dabei ergibt sich eine eindeutige NA-Reagibilität v.a. nach der sicher als Schmerzreiz aufzufassenden Lokalanästhesie. Eine Aneinanderreihung mehrerer Stressoren, die das sympathische System unterschiedlich aktivieren, würde die Ergebnisse sicher verdeutlichen. Für die CA-Erhöhung nach ß-Blok-

ker-Gabe während akuter Streßsituationen werden verschiedene Ursachen diskutiert. Die erhöhte CA-Auschüttung wird als reflektorische Sympathikusaktivierung nach der Blutdruck- und Pulsfrequenzsenkung gesehen. Möglicherweise hemmen die ß-Blocker über ß-Rezeptoren den extraneuronalen CA-Abbau oder bewirken durch Besetzung präsynaptischer Autorezeptoren eine vermehrte CA-Abgabe (55).

4.6.1.2. Adrenalin

Während bei den Stressoren Zählen und Ergometer die Pindololgruppe im Vgl. zu den anderen Medikamentengruppen niedrige A-Werte zeigt, reagiert sie während des Stimulus Rechnen mit einer signifikanten A-Ausschüttung, die der der Placebo- und Cloxazolamgruppe gleichkommt. In einer ähnlich aufgebauten Studie fand BONELLI während des gleichen Stressors nach Pindololgabe im Gegensatz zu einer Propanolol-Gruppe keine A-Reaktion und führt sein Ergebnis auf die "intrinsic-adrenerge Wirkung" von Pindolol zurück (6). Die vornehmliche A-Synthese im Nebennierenmark und der ev. fehlende unmittelbare Einfluß von Pindolol auf das sympatho-adrenale System (9), könnte die hohe A-Konzentration während Rechnen in der vorliegenden Studie erklären.

4.6.1.3. Kann man mittels der angewandten Stimuli das Indikationsfeld von Pindolol genauer abgrenzen?

Die Gegenüberstellung eines rein psychischen Stressors wie Kopfrechnen und eines rein physischen Stressors wie Zählen bzw. Ergometertreten sollte das Indikationsfeld von Pindolol verdeutlichen. Bei den physiologischen, cardiovaskulären Parametern wie Herzfrequenz und Pulswellengeschwindigkeit zeigte sich auch ein unterschiedlicher Pindololeffekt auf die erhöhten Parameter

während der Stressoren Rechnen und Ergometer. Ein deutlicherer Pindololeinfluß während Rechnen - dieser Stressor wurde von den Probanden als anstrengender eingestuft als Ergometer - läßt auf einen größeren betaadrenergen Anteil an der Herzfrequenz während dieses Stressors schließen und zeigt die besondere Wirksamkeit von Pindolol bei psychisch ausgelösten cardiovaskulären Reaktionen. Die Hypothese eines geringeren betaadrenergen Anteils an den Reaktionen physiologischer Parameter während physischer Stressoren stimmt überein mit den Feststellungen anderer Untersucher (36, 71). Sie vermuten, daß bei rein physischen Anstrengungen Tachykardien durch Beteiligung anderer Mechanismen, wie z.B. Rückgang des Parasympathikustonus, und weniger durch einen erhöhten Sympathikustonus bedingt sind. Bei den biochemischen Variablen ist diese Differenzierung nicht möglich. Psychische und physische Stressoren bedingten eine verzögerte NA-Ausschüttung und eine A-Reaktion. Die Sympathikusblockade durch ß-Blocker scheint unabhängig davon, welcher Teil des vegetativen Systems im Vordergrund steht, eine CA-Erhöhung zu bewirken (55).

4.6.2. Ausgangsruhewerte in der Pindololgruppe

Bezüglich der NA- und A-Ruheausgangswerte nimmt die Pindololgruppe im Vgl. zu den anderen Testgruppen eine Extremstellung ein. Ihr NA-Anfangswert liegt am niedrigsten, ihr A-Ausgangswert am höchsten. Zur Diskussion einer Medikamentenwirkung auf die CA-Serumwerte in Ruhe sollte in weiteren Studien ein Vergleichswert vor Tabletteneinnahme vorliegen. In der Literatur sind gegensätzliche Ergebnisse diesbezüglich zu finden. Während BONELLI keinen bedeutenden Einfluß auf die CA-Ruhewerte nach ß-Blocker-Gabe konstatiert, läßt sich bei BRISSE ein Anstieg der NA-Werte feststellen. (6,10).

4.6.3. Bedeutung einer in ihrer Wirksamkeit überprüfbaren individuellen Pindololdosierung für weitere Studien

Um die Pindololwirkung auf biochemische Reaktionsmuster zu präzisieren, sollten in künftigen Experimenten an denselben Probanden jeweils Placebo- und Medikamentenwirkung getestet werden. Des weiteren sollte vor der Studie die individuelle ß-Blocker-Dosis nach Herzfrequenz-Effekt festgelegt werden (64, 44), um der individuellen Schwankungsbreite in der ß-Rezeptorenempfindlichkeit gerecht zu werden (25) und damit einen Pindololeffekt beim einzelnen Versuchsteilnehmer sicher nachweisen zu können.

4.7. Beeinflussung der biochemischen Streßreaktionsmuster durch Cloxazolam

Ein positiver Cloxazolameffekt im Sinne einer geringeren Streßreaktion wurde während der angstauslösenden Stimuli Rechnen und insbesondere Lärm erwartet. Die subjektive Einschätzung dieser Stressoren als besonders anstrengend (Rechnen wurde anstrengender als Ergometertreten empfunden, was sicherlich objektiv nicht zutrifft, sondern auf die mit dem Stressor verbundene Versagensangst hinweist) bzw. besonders bedrohlich bestätigt ihre Effektivität. Bei den physiologischen Variablen war eine eindeutige Cloxazolamwirkung auf die Hautleitreaktion gerade während Lärm zu erkennen; damit können Zweifel an einem Wirkungseintritt 2 Stunden nach Cloxazolameinnahme ausgeschaltet werden.

4.7.1. Katecholamine

Die Cloxazolamgruppe zeigte während der Stressoren Rechnen und Lärm bei der Variablen NA signifikante Be-

lastungsspitzen, die sich in den anderen Gruppen während Lärm nicht bzw. während Rechnen nicht so eindeutig ergaben. Somit zeichnet sich in der Cloxazolamansprechbarkeit während Lärm eine gewisse Parallelität zu den Ergebnissen der physiologischen Parameterreaktionen ab. Unklar bleibt, ob und wie Cloxazolam mit dem sympathonoradrenergen System reagiert. In diesem Zusammenhang fallen die im Vergleich zu den anderen Gruppen deutlich niedrigeren Zwischenruhewerte und der fehlende NA-Anstieg über den Versuch hinweg auf. Eine Erklärungsmöglichkeit dafür wäre ein zentraler Einfluß von Cloxazolam auf den Sympathikustonus, der nur in Ruhe zum Tragen kommt oder mit unserer Dosierung, die im Vgl. zu anderen Studien (9) relativ niedrig gehalten ist, während Belastungssituationen nicht mehr wirksam wird. Möglicherweise ist die hohe NA-Ausschüttung unter akutem Streß als peripher reaktiv erhöhter Sympathikustonus zu sehen.
Ein besonderer Cloxazolameinfluß wurde auf die Variable A erwartet, den eine im Vergleich zu Placebo und Pindolol geringere A-Reagibilität während Rechnen zum Ausdruck bringt (8, 4, 16). In weiteren Studien wird zu überprüfen sein, ob eine höhere Dosierung oder eine längere Latenzzeit eine deutlichere anxiolytische Wirkung bedingen (14).

4.7.2. Cortisol

Eine eindeutig streßmindernde Wirkung Cloxazolams zeigt sich in den durchwegs niedrigen Cortisolserumwerten dieser Medikamentengruppe. In Übereinstimmung mit anderen Untersuchern (30) reagiert das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System besonders in Situationen, denen sich der Proband hilflos ausgesetzt sieht und Existenz- und Leistungsängste entwickelt, und kann somit als biochemischer Indikator einer Cloxazo-

lameffektivität aufgefaßt werden (9). Viele Untersucher wählten bisher zur Cloxazolamprüfung subjektive Kriterien, physiologische Variablen wie z.B. Hautleitreaktion und als biochemische Variablen ACTH bzw Cortisol (9, 73, 7).Dabei wird in der Untersuchung BRISSE die relativ schnelle ACTH-Reagibilität und die stark verzögerte Cortisolreaktion deutlich. In weiteren Studien wäre es sinnvoll, die Variable ACTH miteinzubeziehen, da sie als Ausdruck der zentralen Wirkung Cloxazolams auf die oben genannte Streßreaktionskette dienen kann.

4.8. Effekt einer Kombination von Pindolol und Cloxazolam

Die Reaktionsmuster der Variablen NA und A sprechen eindeutig für einen positiven Kombinationseffekt von Pindolol und Cloxazolam.
Während der physiologischen Stressoren Zählen und Ergometer liegen die NA bzw. A-Serumwerte in der Kombinationsgruppe auffallend hoch und sind als reflektorische Reaktion der Sympathikusblockade aufzufassen.
Die psychischen Stressoren Lärm und Kopfrechnen lösen jedoch im Vgl. zu den anderen Gruppen nur geringe Belastungsspitzen bei den CA aus. Damit läßt sich das Indikationsgebiet für eine Kombination festlegen, nämlich psychische Stressoren, die sowohl als aktiv zu bewältigende Aufgaben anzusehen sind, als auch passiv zu ertragende Reize.
Hinsichtlich der Zwischen- und Endruhewerte scheint sich die Cloxazolamkomponente positiv auszuwirken, da die Kombinationsgruppe bei beiden Variablen immer wieder nahezu ihre Ruheausgangswerte erreicht.
Die geringe NA- und A-Reagibilität und die damit fehlende Reaktion auf eine periphere Sympathikusblockade durch Pindolol während psychischer Stressoren muß auf eine zentrale Sympathikustonussenkung, verstärkt durch die Benzodiazepinwirkung zurückgeführt werden. LYDTIN

mißt einer zentralen ß-Blocker-Wirkung keine entscheidende Bedeutung bei (44). Nach LADER zeichnet sich Pindolol jedoch innerhalb der ß-Blocker durch eine hohe ZNS-Durchgängigkeit aus, deren Auswirkung nach den vorliegenden Ergebnissen in einer Kombination mit Benzodiazepinen besonders während angstauslösender Stimuli bedeutsam zu werden scheint (40). Bei dieser Kombination läßt sich mit unseren Untersuchungsmethoden ein gewisser Sedierungs-Summationseffekt nicht sicher ausschließen. Insgesamt scheint eine Kombination der beiden Medikamentengruppen in Übereinstimmung mit anderen Autoren (46, 47, 73, 40) günstig, da sich die beiden Komponenten hinsichtlich niedriger Belastungsspitzen und schnell erreichbarer Ruhewerte positiv ergänzen und sich ihr Indikationsgebiet somit auf psychische Stressoren, die verschiedene vegetative Systeme aktivieren (18) ausdehnen läßt.

4.9. Korrelation der biochemischen und physiologischen Variablen in den Probandengruppen

Die Ergebnisse des Korrelationsprogramms bestärken Theorien über die stressorspezifischen biochemischen Reaktionsmuster und über biochemisch-physiologische Zusammenhänge ohne und mit Medikamenteneinwirkung.
So sind die geringen Korrelationen der CA in der Placebogruppe während der psychischen Stimuli als Ausdruck der Aktivierung verschiedener Regulationssysteme, denen die Katecholamine wohl in unterschiedlichem Ausmaß angehören, anzusehen.
Einen engen Zusammenhang zwischen NA und dem cardiovaskulären System spiegeln die positiven Korrelationen zwischen NA, Herzfrequenz und Pulswellengeschwindigkeit wider. Die fehlenden Beziehungen von A zu diesen physiologischen Variablen stehen im Einklang mit Ergebnissen von BONELLI (6). Negative Korrelationen in der Kombina-

tionsgruppe zwischen NA und Herzfrequenz sind wohl auf die Pindololkomponente zurückzuführen und entsprechen der reaktiven NA-Erhöhung unter ß-Rezeptorenblockade; Ergebnisse, die in ähnlicher Weise von mehreren Untersuchern bestätigt wurden (52, 70).
Ausgehend von einer reaktiven NA-Erhöhung unter Pindololeinfluß würde man bei einer ß-Blocker-Wirkung auf Orientierungsreaktionen wie Hautleitwert negative Korrelationen zwischen diesen Variablen erwarten. Die in unserer Studie nach Pindololgabe, sowohl allein als auch in Kombination mit Cloxazolam, gefundenen positiven Korrelationen können als fehlende Pindololansprechbarkeit auf vegetative Parameter wie Hautleitwert gedeutet werden. Positive Korrelationen zwischen A und Hautleitreaktion bzw. Hautleitwert in der Pindololgruppe lassen sich auf Grund des unsicheren Pindololeinflusses auf A nicht eindeutig erklären.

5. ZUSAMMENFASSUNG

48 gesunde Probanden - im Hinblick auf Alter, Beruf und Geschlechtsverteilung repräsentativ für eine Normalpopulation - wurden zur Untersuchung der Beeinflussung neurochemischer und vegetativer Reaktionsmuster durch Pindolol und|oder Cloxazolam getestet.
4 Gruppen, denen jeweils 6 männliche und 6 weibliche Probanden angehörten, wurden gebildet und nach Gabe eines im Doppel-Blind-Verfahren gewählten Placebo-, Pindolol (4 mg)-, Cloxazolam (1,5 mg)- oder Pindolol-|Cloxazolam (4 mg + 1,5 mg)- Präparates folgenden - randomisiert dargebotenen - Stimuli ausgesetzt:
Zählen, Lärm, Kopfrechnen, Ergometertreten
Über einen Medicut-Verweilkatheter wurden jeweils 2 min. nach Stressorbeginn und 4 min. nach Stressorende zur Bestimmung der Katecholamine bzw. während der Ruhepausen nach der Rechenaufgabe und dem Ergometertreten für die Analyse des Streßhormons Cortisol Blutproben entnommen.
In 10 Sekunden-Intervallen wurden während des ganzen Versuchs die physiologischen Variablen Herzfrequenz, Pulswellengeschwindigkeit, Hautleitwert, Hautleitreaktion, EMG (M. frontalis) und Fingerpulsamplitude registriert.
Zur Erfassung einer Medikamentenwirkung auf das subjektive Befinden füllten die Probanden vor und nach dem Experiment die Eigenschaftswörterliste nach JANKE & DEBUS und eine Selbstbeurteilungsskala der einzelnen Stimuli aus.
Folgende Ergebnisse wurden ermittelt:
Ein spezifischer Medikamenteneffekt auf das aktuelle Befinden ließ sich auf Grund der gewählten Zeitpunkte für die Befindlichkeitseinschätzung nicht ermitteln.
Biochemische und physiologische Daten - analysiert auf medikamentenbedingte geschlechtsspezifische Unterschiede hin - sprechen für eine höhere ß-adrenerge

Grundaktivität bzw. Reagibilität bei cognitiven Stimuli der Männer, biochemische und subjektive Daten für eine stärkere Reagibilität der Frauen bei passiv zu ertragenden Stimuli.
In der Placebogruppe kam bei der Analyse der stressorspezifischen biochemischen Reaktionsmuster während Lärm durch einen hohen NA-Serumwert die starke innere Anspannung und Aktivierung, die der Stressor auf den Probanden ausübt, zum Ausdruck, während Kopfrechnen durch eine besonders starke A-Sekretion die mit diesem Stressor verbundene Angstkomponente. Die Reaktionsmuster von Cortisol sind auf Grund seiner langen Latenzzeit nicht aussagekräftig.
Eine medikamentenspezifische Wirkung auf die Ruheausgangswerte der biochemischen Variablen war wegen fehlender Ruhevergleichswerte vor Medikamenteneinnahme nicht möglich. Pindolol beeinflußt insbesondere die physiologischen und biochemischen Parameter des sympathonoradrenergen Systems, indem es Herzfrequenz und Pulswellengeschwindigkeit senkt und die NA-Werte reaktiv erhöht. Dieser Zusammenhang geht auch aus einem Korrelationsprogramm für die biochemischen und physiologischen Variablen hervor.
Psychische, cognitive Stimuli, die das cardiovaskuläre System aktivieren, als spezifisches Indikationsgebiet für Pindolol im Gegensatz zu physiologischen Stressoren lassen sich jedoch nur auf Grund der Analyse physiologischer Parameter festlegen.
Cloxazolam verhinderte im Gegensatz zu den anderen Gruppen einen Anstieg der NA-Zwischenruhewerte über den Versuch hinweg - möglicherweise ein Hinweis auf eine direkte Beeinflussung des sympathischen Systems.
Adrenalin und Cortisol können als besondere biochemische Indikatoren einer anxiolytischen Cloxazolamwirkung aufgefaßt werden, wobei es zur Kenntnis der genauen Reaktionsweise von Cortisol noch weiterer Studien bedarf.

Eine Kombination von Cloxazolam und Pindolol erwies sich als positiv, da sie bei psychischen Stressoren sowohl Reaktionsspitzen der Katecholamine zu mildern als auch schnell zu überwinden vermag.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. AHLQUIST, R.P.:
A study of the adrenotropic receptors.
Amer.J.Physiol. 153, 586, 1948

2. ALBUS, M.:
Spezifitätsprobleme physiologischer Parameter in experimentellen Streßsituationen.
Diplomarbeit, München, 1977

3. ALBUS, M.:
Aktivierungsniveau und situative Reagibilität autonomer Funktionen bei schizophrenen Patienten mit paranoid-halluzinatorischem Syndrom.
Diss., München, 1979

4. AX, A.:
The physiological differentiation between fear and anger in humans.
Psychosom.Med. 15, 433-442, 1953

5. BENKERT, O. & HIPPIUS, H.:
Psychiatrische Pharmakotherapie, 177-215
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1976

6. BONELLI, J., HÖRTNAGL, H., BRÜCKE, Th., MAGOMETSCHNIGG, D., LOCHS, H. and KAIK, G.:
Effect of calculation stress on hemodynamics and plasma catecholamines before and after ß-blockade with propanolol (inderal) and mepindolol sulfate (corindolan)
Europ.J.clin.Pharmacol. 15, 1-8, 1979

7. BOUCSEIN, W. & WENDT-SUHL, G.:
Experimentalpsychologische Untersuchung psychischer und psychophysiologischer Wirkungen von Cloxazolam und Diazepam

unter angstinduzierenden und Normalbedingungen bei gesunden Probanden.
Pharmacopsychiat. 15, 48-56, 1982

8. BREGGIN, P.R.:
The psychophysiology of anxiety
Diss.Western Reserve University, 1962

9. BRISSE, B., TETSCH, P., TOYE, A., SCHWILL, E., and BENDER, F.:
Effects of cloxazolam and pindolol on the sympathetic and adrenal stress reaction during oral surgery in man.
Arzneimittelforschung, Drug-Research 31 (II), Nr. 11, 1958-1962, 1981

10. BRISSE, B., TETSCH, P., JAKOBS, W., and BENDER, F.:
ß-adrenoceptor blockade in stress due to oral surgery.
Br.J.clin.Pharmac. 13, 421-427, 1982

11. CARLSEN, J.E., Trap-Jensen, J., Svendsen, T.L., Nielsen, P.E., Rasmussen, S., Christensen, N.J.:
Effect of labetolol on plasma catecholamines at rest and during increased sympathetic activity.
Postgrad.med.J., 56, (Suppl.2), 43-48, 1980

12. CHRISTENSEN, N.J., Trap-Jensen, J., Svendsen, T.L., Rassmussen, S., Nielsen, P.E.:
Effect of labetolol on plasma noradrenaline and adrenaline in hypertensive man.
Eur.J.clin.Pharmac., 14, 227-230, 1978

13. CHRISTENSEN, N.J., Galbo, H., Hansen, J.F., Hesse, B., Richter, E.A., Trap-Jensen J.:
Catecholamines and exercise.
Diabetes, 28, (Suppl.1), 58-62, 1979

14. DE, Th.:

Exposé MT 14-411-Cloxazolam, 1976

15. DEBUS, G. & JANKE, W.:
Methods and methodological considerations in measuring anti-anxiety effects of tranquilizing drugs
Prog.Neuro-Psychopharmacol. 4, 391-404, 1980

16. DIMSDALE, J.E., MOSS, MD. and J.:
Short-term catecholamine response to psychological stress
Psychosomatic Medicine, 42, No. 5, 493-497, 1980

17. ENGEL, R.R.:
Persönlichkeitsfragebogen MMPI-Saarbrücken
Ärztliche Praxis, 30, No. 25, 768/769, 1978

18. ENGEL, R.R., ACKENHEIL, M., ALBUS, M. and MÜLLER, F.:
Catecholamine plasma levels and autonomic functions during short-time experimental stress in normal subjects.
Unpublished Paper, Psychiatric Hospital, University of Munich, 1978

19. ENGEL, R.R., MÜLLER, F., MÜNCH, U., and ACKENHEIL, M.:
Plasma catecholamine response and autonomic functions during short-time psychological stress.
In: Catecholamines and Stress: Recent Advances
Usdin, E., Kvetnansky, R., Kopin, I.J., Eds., 461-466, Elsevier North Holland, 1980

20. ENGEL, R.R.:
Heuristic method of estimating missing data in psychophysiological time series.
Unpublished Paper, University of Munich, Department of Psychiatry, 1982

21. FISCHER-CORNELSSEN, K.A.:
Multicenter trials and complementary studies of cloxazolam,

a new anxiolytic drug.
Arzneimittelforschung, Drug Research 31 (II), No. 10, 1757-1765, 1981

22. FRANKENHÄUSER, M.:
Behavior and circulating catecholamines.
Brain Res. 31, 241-262, 1971

23. FRANKENHÄUSER, M., DUNNE, E., and LUNDBERG, U.:
Sex differences in sympathetic-adrenal medullary reactions induced by different stressors.
Psychopharmacology, 47, 1-5, 1976

24. FRANKENHÄUSER, M., LUNDBERG, U., and FORSMAN, L.:
Dissociation between sympathetic-adrenal and pituitary-adrenal responses to an achievement situation characterized by high controllability: comparison between type A and type B males and females.
Biological Psychology 10, 79-91, 1980

25. FROHLICH, E.:
Beta adrenergic blockade in the circulatory regulation of hyperkinetic states.
The American Journal of Cardiology, 27, 195-199, 1971

26. FUNKENSTEIN, D.H.:
The physiology of fear and anger.
Sci.Amer., 192, 74-80, 1955

27. FUNKENSTEIN, D.H.:
Nor-epinephrine-like and epinephrine-like substances in relation to human behavior.
J. of Nervous and Mental Disease, 124, 58-67, 1956

28. GRANVILLE-GROSSMAN, K.L., TURNER, P.:
The effect of propanolol on anxiety.

Lancet 1, 788-790, 1966

29. HALLSTROM, C., TREASADEN, I., GUY EDWARDS, J., and LADER, M.:
Diazepam, propanolol and their combination in the management of chronic anxiety.
Brit.J.Psychiat., 139, 417-421, 1981

30. HENRY, J.P.:
Present concept of stress theory.
In: Catecholamines and Stress: Recent Advances.
Usdin, E., Kvetnansky, R., Kopin, I.J., Eds., 557-71,
Elsevier North Holland, 1980

31. HJEMDAHL, P.:
Determination of plasma catecholamines by high performance liquid chromatographie with elektrochemical detection.
Life Science, 25, 131-138, 1979

32. HOEHN-SARIC, R.:
Neurotransmitters in anxiety.
Arch Gen Psychiatry, 39, 735-742, 1982

33. JANKE, W. & DEBUS, G.:
Die Eigenschaftswörterliste - EWL
Göttingen (Hogrefe), 1978

34. JEFFERSON, J.W.:
Beta-adrenergic receptor blocking drugs in psychiatry.
Arch Gen Psychiatry, 31, 681-691, 1974

35. KATHOL, R., NOYES, R., SLYMEN, D.J., CROWE, R.R., CLANCY, J., and KERBER, R.E.:
Propanolol in chronic anxiety disorders.
Arch Gen Psychiatry, 37, 1361-1365, 1980

36. KELLY, D.:

Clinical review of beta-blockers in anxiety.
Pharmakopsychiat., 13, 259-266, 1980

37. KLENSCH, H.:
Mittelbare und unmittelbare Nikotinwirkungen auf das arterielle Gefäßsystem.
Zeitschrift für Kardiologie, 6, 494-510, 1974

38. KOPIN, I.J. et al.:
Catecholamines in plasma and responses to stress.
In: Catecholamines and Stress: Recent Advances
Usdin, E., Kvetnansky, R., Kopin, I.J., Eds., 197-204.
Elsevier North Holland, 1980

39. LACEY, J.:
Somatic response patterning and stress: Some revisions of activation theory.
In: Psychological Stress, Appley, Trumbull, Eds., 14-42, N.Y. Appleton, 1967

40. LADER, M.:
Anxiety reduction and sedation: Psychophysiological theory
Br.J.clin.Pharmac._, 99-105, 1979

41. LADER, M.:
The present status of the benzodiazepines in Psychiatry and Medicine.
Arzneimittelforschung, Drug Research 30 (I), No. 5a, 910-913, 1980

42. LAMBIE, D.G.:
Clinical pharmacology and the autonomic nervous system.
Scot.med.J., 24, 279-289, 1979

43. LEVI, L.:
The urinary output of adrenaline and noradrenaline during

pleasant and unpleasant emotional states.
Psychosom.Med. 27, 80-85, 1965

44. LYDTIN, L. & LOHMÜLLER, G.:
Beta-Receptoren-Blocker
1-37, 139-146, Lugano-München: Aesopus Verlag GmbH 1977

45. McCARTY, R. & KOPIN, I.J.:
Plasma catecholamines and behaviour of rats during stress.
In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers. Proceedings of the 4th Catecholamine Symposium, Usdin, E., Kopin, J.D., Barchas, J.D., Eds., 1789-1791, Oxford: Pergamon 1979

46. McDEVITT, D.G.:
Adrenoceptor blocking drugs: Clinical pharmacology and therapeutic use.
Drugs, 17, 267-288, 1979

47. MARKS, I.:
Behavioral treatment plus drugs in anxiety syndromes.
In: Anxiety: New Research and Changing Concepts, Klein, D.F., Rabkin, J., Eds., 265-289, New York: Raven Press, 1981

48. MARTIN, B.:
Assessment of anxiety by physiological behavioral measures.
Psychol.Bull., 58, 234-255, 1961

49. MASON, J.W., MANGAN, G., JR., BRADY, J.V., CONRAD, D., and ROCK, D.:
Concurrent plasma epinephrine, norepinephrine and 17-hydroxycorticosteroid levels during conditioned emotional disturbances in monkeys.
Psychosom.Med., 23, 344-353, 1961

50. MORAN, N.C. & PERKINS, M.E.:
Adrenergic blockade of the mammalian heart by a dichloroana-

logue of isoproterenol.
J.Pharmacol.exp.Ther. 124, 223, 1958

51. MÜLLER, F.:
Beziehungen zwischen biochemischen und physiologischen Meßgrößen unter experimentellem Streß.
Diss., München, 1980

52. NEFTEL, K.A., ADLER, R.H., KÄPPELI, L., ROSSI, M., DOLDER, M., KÄSER, H.E., BRUGGESSER, H.H., and VORKAUF, H.:
Stage fright in musicians: A model illustrating the effect of beta blockers.
Psychosomatic Med., 44, No. 5, 461-469, 1982

53. OTT, H. & WAGNER, W.:
Angst-Versuch einer Begriffsklärung und Ableitung eines methodologischen Konzepts zur Angstmessung im Rahmen von Anxiolytica-Prüfungen.
Pharmakopsychiat. 11, 103-112, 1978

54. PALM, D.:
Wirkungen und Wirkungsmechanismen von Beta-Rezeptoren-Blockern.
In: Differenzierte Therapie mit Beta-Rezeptoren-Blockern, Palm, D., Stein, U., Eds., 13-20, Heidelberg:Rausch, 1982

55. PALM, D. & STEIN, U.:
Differenzierte Therapie mit Beta-Rezeptoren-Blockern, 167-169, Heidelberg:Rausch, 1982

56. PAUL, St.M. & SKOLNICK, P.:
Benzodiazepine receptors and psychopathological states: Towards a neurobiology of anxiety.
In: Anxiety: New Research and Changing Concepts, Klein, D.F. and Rabkin, J., Eds., New York: Raven Press, 1981

57. PEULER, J.D. & JOHNSON, G.A.:
Simultaneous single isotope radioenzymatic assay of plasma norepinephrine, epinephrine and dopamine.
Life Science 21, 625-636, 1977

58. RICKELS, K.:
Benzodiazepines: Use and misuse.
In: Anxiety: New Research and Changing Concepts, Klein, D.F. and Rabkin, J., Eds., New York: Raven Press, 1981

59. ROBICHAUD, R.C., SLEDGE, K.L., HEFNER, M.A., and GOLDBERG, M.E.:
Propranolol and chlordiazepoxide on experimentally induced conflict and shuttle box performance in rodents.
Psychopharmacologia (Berl.) 32, 157-160, 1973

60. SCHALLEK, W., HORST, W.D., and SCHLOSSER, W.:
Mechanisms of action of benzodiazepines.
Advances in Pharmacology and Chemotherapie 16,45-87, 1979

61. SELYE, H.:
Stress of life.
New York, 1957

62. Selye, H.:
Stress in health and disease
Butterworths Boston London, 1976

63. SEPINWALL, J. & COOK, L.:
Mechanism of action of the benzodiazepines: Behavioral aspect.
Fed Proc 39, 3024-3031, 1980

64. SHADER, R.J., GOOD, M.J., and GREENBLATT, D.J.:
Anxiety states and beta-adrenergic blockade
in: Progress in Psychiatric Drug Treatment,

Donald FF Klein, Ed., Brunner-Macel Publisher - N.Y., 509-528, 1976

65. SOLOMON, K. & HART, R.:
Pitfalls and prospects in clinical research on antianxiety drugs: Benzodiazepines and placebo-A research review.
The Journal of Clinical Psychiatry 39, 823-831, 1978

66. SQUIRES, R. & BRAESTRUP, C.:
Nature (London) 266, 732, 1977

67. STERNBACH, L.H.:
The benzodiazepine story.
F. Hoffmann-La Roche & Co. Eds. Limited Company, Basle, Switzerland, 1980

68. STERNBACH, L.H., KAISER, S., REEDER, E.:
J. Am Chem Soc 82, 475, 1960

69. STONE, W.N., GLESER, G.C., GOTTSCHALK, L.A.:
Anxiety and beta-adrenergic-blockade.
Arch Gen Psychiatry 29, 620-622, 1973

70. TAGGART, P., CARRUTHERS, M., and SOMERVILLE, W.:
Electrocardiogram, plasma catecholamines and lipids, and their modification by oxprenolol when speaking before an audience.
The Lancet, 341-346, 1973

71. TAYLOR, S.H. & MEERAN, M.K.:
Different effects of adrenergic beta-receptor blockade on heart rate response to mental stress, catecholamines, and exercise.
British Medical Journal, 4, 257-259, 1973

72. TRAP-JENSEN, J., CARLSEN, J.E., HARTLING, O.J., SVENDSEN,

T.L., TANGO, M., and CHRISTENSEN, N.J.:
Beta-adrenoceptor-blockade and psychic stress in man.
A comparison of the acute effects of labetolol, metoprolol, pindolol and propanolol on plasma levels of adrenaline and noradrenaline.
Br.J.clin.Pharmac. 13, 391-395, 1982

73. TYRER, P.J. & LADER, M.H.:
Physiological and psychological effects of +-propanolol, +-propanolol and diazepam in induced anxiety.
Br.J.clin.Pharmac. 1, 379-385, 1974

74. TYRER, P.J. & LADER, M.H.:
Response to propanolol and diazepam in somatic and psychic anxiety.
British Medical Journal 2, 14-16, 1974

75. ULRYCH, M.:
Changes of general haemodynamics during stressful mental arithmetic and non-stressing quiet conversation and modification of the latter by beta-adrenergic blockade.
Clin.Sci. 36, 453-461, 1969

76. WAGNER, W., OTT, H., HERRMANN, W.M., MCDONALD, R.J., and BERZEWSKI, B.:
A multidimensional concept for measuring CNS effects of beta-adrenoceptor blocking agents in human pharmacology.
Internat.J. of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology 19 No. 1, 23-33. 1981

77. WHEATLEY,D.:
Comparative effects of propanolol and chlordiazepoxide in anxiety states.
Brit.J.Psychiat. 115, 1411-1412, 1969

7. Anhang

1. Tonbandtest
2. Fragebogen zum vegetativen Belastungstest

1. Tonbandtest

1 - 12	Ruhe
13	Vorbereitungen für Injektion
30	Injektion
31 - 60	Ruhe

---

61 - 108	Ruhe
109 - 111	Instruktion
112 - 132	Zählen
133	Zählen
134 - 180	Ruhe
181 - 204	Lärm
105 - 206	Instruktion
207 - 251	Ruhe
252 - 256	Ruhe
257 - 275	Instruktion
276 - 277	Instruktion (265 "noch 2 Min")
278 - 323	Ruhe
324 - 328	Instruktion
329 - 347	Ergometer
348 - 349	Instruktion
350 - 437	Ruhe

TAKTE	VERSUCHSABSCHNITT	INSTRUKTIONSTEXT
1 - 60	Allg. Instruktionen Vorbereitung Blutdruck Injektion	
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0		Die Vorarbeiten sind nun beendet. Sie nehmen jetzt an einem vegetativen Belastungstest teil, der zur Zeit routinemäßig durchgeführt wird und ca 1 Stunde dauert. Aus Gründen der Standardisierung erhalten Sie alle Anweisungen während dieser Zeit von einem Tonband. Wir können Sie jedoch hören, wenn Sie uns etwas sagen wollen. Während der nächsten 8 Minuten wollen wir zunächst einmal sehen wie ihr Körper arbeitet, wenn Sie sich in Ruhe befinden. Bitte bleiben Sie für die nächsten 8 Min. ganz ruhig sitzen.

Ruhe

1 - 108

TAKTE	VERSUCHSABSCHNITT	INSTRUKTIONSTEXT
	8.00	
109		Während der nächsten 4 Minuten sollen Sie ganz langsam laut von 1 bis 100 zählen. Etwa so: 1, 2, 3 oder dann später 21, 22, 23 ganz langsam. Achten Sie darauf, daß Sie keine Zahl auslassen. Fangen Sie mit mir zu sprechen an 1, 2, 3 und jetzt weiter.
110		
111	8.30	
112		
122	Z ä h l e n	
	112 - 132	
132		
133	12.00	Die Zeit für diese Aufgabe istnun beendet. Bitte bleiben Sie für weitere 8 Minuten ganz ruhig und entspannt sitzen.
	Ruhe	
	134-180	

TAKTE	VERSUCHSABSCHNITT	INSTRUKTIONSTEXT
	20.00 Lärm 181 - 204	
205 206	24.00	Wir wollten mit diesem Teil des Versuchs herausfinden, wie Ihr Körper auf einen unerwarteten und sehr lauten Lärm reagiert. Bitte entspannen Sie sich jetzt wieder und bleiben Sie für die nächsten 8 Minuten wieder ganz ruhig, Sie werden dann eine neue Anweisung erhalten.
	207 -251 R u h e	
252 253 254 255 256	32.00	Im nächsten Abschnitt dieses Testes sollen Sie etwas rechnen. Ihre Aufgabe wird darin bestehen, von der Zahl 500 immer 7 abzuziehen. Also 500 weniger 7 wäre 493, und das weniger 7 wäre 486 usw. Sie müssen so schnell wie möglich arbeiten, aber auch ohne Fehler. Sobald Sie einen Fehler machen, werden wir Sie darauf hinweisen. Sie müssen dann wieder ganz von vorne anfangen. Die meisten Leute bewältigen diese Aufgabe in ungefähr 2 Minuten. Wir geben Ihnen insgesamt 4 Minuten Zeit. Bitte fangen Sie nun an, und sagen Sie mir so schnell wie möglich die Zahlenreihe: 500, 493 und weiter .....

TAKTE	VERSUCHSABSCHNITT	INSTRUKTIONSTEXT
265	257 - 275 R e c h n e n 34.20	Noch 2 Minuten
276 277	36.00	Die Zeit für diese Aufgabe ist nun beendet. Bitte schalten Sie jetzt wieder ab und vergessen Sie die Aufgabe, ganz gleich, ob Sie fertig geworden sind oder nicht. Entspannen Sie sich wieder und bleiben Sie für weitere 8 Minuten ganz ruhig liegen. Sie werden dann weitere Instruktionen erhalten.
	R u h e 278 - 323	
324 - 325	44.00	Im nächsten Teil dieses Versuchs sollen Sie Fahrrad fahren. Bitte legen Sie schon einmal die Füße an die Pedale,

TAKTE	VERSUCHSABSCHNITT	INSTRUKTIONSTEXT
326		aber noch ohne zu treten. Ich werde Ihnen später sagen, wann Sie anfangen sollen. Sie müssen insgesamt 4 Minuten lang Fahrrad fahren, und zwar mit einer mittleren Geschwindigkeit. Treten Sie
327		also weder zu schnell noch zu langsam. Wenn Sie sehr langsam treten, brauchen Sie mehr Kraft, um die Pedale zu bewegen. Es ist wichtig, daß Sie Ihren Oberkörper ganz ruhig halten. Auf keinen Fall
328		dürfen Sie sich mit den Händen abstützen, die Finger müssen ganz locker liegen bleiben. Ein Mitarbeiter kommt jetzt gleich zu Ihnen in die Kabine, um darauf zu achten, daß Sie am Anfang alles richtig machen. Bitte fangen Sie jetzt an zu treten.
	329 - 347 Ergometer	
	48.00	
348 349		Die Zeit für's Fahrradfahren ist jetzt beendet. Bitte nehmen Sie die Füße wieder von den Pedalen und ruhe Sie sich wieder aus. Es folgt jetzt eine längere Ruhepause von 15 Minuten.
	350 - 437 R u h e	
	63.00	Alle Untersuchungen sind beendet. Ein Mitarbeiter kommt gleich zu Ihnen in die Kabine. Wir danken Ihnen für die Teilnahme an der Untersuchung.

2. Fragebogen zum vegetativen Belastungstest

Skalenstufen

0	heißt gar nicht	1	heißt etwas
2	heißt ziemlich	3	heißt sehr

Situation 1: Injektion des Katheters bei Versuchsbeginn

angenehm	unangenehm	langweilig
anstrengend	bedrohlich	

Situation 2: Erste Ruhepause

angenehm	unangenehm	langweilig
anstrengend	bedrohlich	

Situation 3: Langsam von 1 bis 100 zählen

angenehm	unangenehm	langweilig
anstrengend	bedrohlich	

Situation 4: Lärm

angenehm	unangenehm	langweilig
anstrengend	bedrohlich	

Situation 5: Rechenaufgabe (500-7)

angenehm	unangenehm	langweilig
anstrengend	bedrohlich	

Situation 6: Ergometer

angenehm	unangenehm	langweilig
anstrengend	bedrohlich	

Situation 7: Ruhe nach Ergometer

angenehm	unangenehm	langweilig
anstrengend	bedrohlich	

LEBENSLAUF

1956	geboren in Bogen, Niederbayern
1962-1967	Volksschule Bogen
1967-1971	Besuch des Musischen Gymnasiums in Straubing
1971-1976	Besuch des Humanistischen Gymnasiums in Straubing und Abitur
1976-1978	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
1978-1983	Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München
29.4.83	Approbation als Arzt
1983-1984	Assistenzärztin in der Anästhesieabteilung des KH Straubing
seit 1984	Assistenzärztin in der Gynäkologie und Geburtshilfeabteilung des KH Straubing

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen wurden in der Zeit vom Mai bis August 1980 im Labor der Abteilung für Experimentelle und Klinische Psychologie der Psychiatrischen Klinik der Universität München und im Labor der Abteilung für Neurochemie derselben Klinik durchgeführt.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Hanns Hippius dafür danken, daß ich die vorliegenden Untersuchungen in seiner Klinik durchführen durfte.
Mein aufrichtiger Dank gilt insbesondere Herrn Prof. Dr. M. Ackenheil und Herrn Priv.Doz.Dr. R. Engel für ihre außerordentlich große Hilfe und überaus freundliche Unterstützung bei Planung, Durchführung und Ausarbeitung dieser Studie. Ebenso danke ich Frau U. King, Frau D. Welter und Frau G. Kunze für ihre große Hilfeleistung bei der Durchführung der Untersuchungen und Herrn Dipl.Inform. A. Schwarz für die mühevolle Unterstützung bei der Auswertung der Ergebnisse.